



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA DA BUPRENORFINA *VERSUS* METADONA UTILIZADAS EM PROTOCOLOS ANALGÉSICOS NA OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA EM GATA

LARA FILIPA MENDES DE MORAIS BAPTISTA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão de Oliveira

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva

Moreira

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São

Braz

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira

São Braz

CO-ORIENTADOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2014

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA DA BUPRENORFINA VERSUS METADONA
UTILIZADAS EM PROTOCOLOS ANALGÉSICOS NA OVARIOHISTERECTOMIA
ELETIVA FELINA

LARA FILIPA MENDES DE MORAIS BAPTISTA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão de Oliveira
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva
Moreira
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

CO-ORIENTADOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2014

LISBOA

À princesa Leonor

Ao Nero e ao Shanti

Agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, à Professora Doutora Berta São Braz por me ter aceite como sua orientanda, pela disponibilidade, carinho, apoio, pelos conselhos, pelas conversas, pelos conhecimentos transmitidos, por ter sempre acreditado em mim e não me deixar desmotivar, por ter sempre a “porta do gabinete aberta”.

Ao meu co-orientador, o Dr. Gonçalo Vicente. Não são as 7 páginas de agradecimentos merecidas, nem tampouco conseguirei mostrar toda a minha profunda gratidão por tudo o que fez por mim...Por ter sempre uma palavra de conforto, pelo carinho e constante preocupação, pelas brincadeiras, pelos raspanetes, pelo incentivo, pelos ensinamentos, por todo o apoio e amizade, por ter sido mais que um orientador, um amigo. Por ser um exemplo a nível pessoal e por ser O meu exemplo a nível profissional e me fazer ambicionar ser, um dia, tão boa médica veterinária quanto ele... Por tudo, obrigada!

Ao Dr. Rodrigo Bom. Em primeiro lugar por ter tornado possível a realização deste trabalho. Depois por toda a ajuda, pela preocupação, por ter aceite fazer parte do meu projeto sem ter nenhuma obrigação de o fazer, e pela enorme disponibilidade, boa-disposição e entrega com que o fez. Por me ter sempre encorajado, pelas gargalhadas, pelas conversas, por me ter recebido de braços abertos na sua clínica...pela sua amizade, um profundo e sincero agradecimento. Agradeço também à Dr^a. Susana a sua enorme amabilidade e a simpatia com que me recebeu na Clínica Veterinária de Sintra, assim como agradeço à Joana e à Paula toda a ajuda que me prestaram com as minhas gatinhas. A todos novamente reitero os meus mais sinceros agradecimentos.

Às famílias das 20 maravilhosas gatinhas, que foram sem dúvida uma fonte de motivação, ternura e alegria, por terem aceite fazer parte do meu projeto.

À BBraun por ter cedido todo o material cirúrgico que possibilitou a realização das cirurgias.

À Esteve por ter acreditado no meu projeto e ter fornecido o Semfortan[®], sem o qual não seria possível a realização do mesmo.

Ao Professor Telmo Nunes pela ajuda preciosa na análise estatística e pela sua disponibilidade.

Ao Professor Doutor António Ferreira por me ter permitido estagiar no Hospital Escolar.

A todo o corpo clínico do Hospital Escolar, rececionistas, enfermeiros e auxiliares, incansáveis e estóicos na árdua tarefa de nos ensinar.

Ao Dr. Pedro Azevedo, por se ter prontamente disponibilizado a ajudar-me, pela enorme simpatia e paciência, pelos conhecimentos transmitidos sobre as escalas de avaliação de dor, um enorme agradecimento.

Aos meus pais, por terem estado incondicionalmente presentes durante toda esta jornada, pelo amor, apoio, preocupação, encorajamento, pelas oportunidades que me deram e que me permitiram chegar até aqui. Ao meu pai por ser o meu pilar, o meu ídolo e me fazer querer orgulhá-lo. À minha mãe, por ser uma sobrevivente e um exemplo de força. À minha irmã, o meu orgulho, por me mostrar que é possível, que eu consigo e sou capaz, por me fazer feliz, por ter tomado conta de mim, por todo o amor esmagador e incondicional, por ser a minha “irmã” e porque “você é luz, é raio e estrela e luar”! Ao Bruno, por ser como um irmão mais velho, por todas as oportunidades que, conjuntamente com a minha irmã, me proporcionaram, por se entusiasmar com as minhas histórias. À Leonor, a minha princesa preferida, o grande amor da minha vida, a minha alegria, por ser tudo para mim, pelo amor e admiração com que olha para a sua Titi “Doltoura dos animais” e gostar de mim muito “infininhos”.

À Tânia, já lá vão 19 anos desta longa amizade. Obrigado por continuares presente e por me inspirares com o teu exemplo a querer ser melhor!

Aos meus amigos, a minha segunda família que descobri neste curso, Catarina, Marta, Zé, Inês, Andreia e Eva, presentes desde o primeiro ano de faculdade e que tornaram todo este percurso mais fácil de suportar, mais feliz, que tornaram a minha vida mais feliz, com gargalhadas a dobrar e tristezas divididas. Por todas as boas memórias que criamos juntos, por acreditarmos uns nos outros, por nos apoiarmos mutuamente, por estarem para mim, nos bons e nos maus momentos, sempre!

Aos meus colegas da turma B, não podendo deixar de mencionar o Bruno, a Pi, a Marisa, a Sofia e a Jô.

Aos meus colegas de estágio, em particular à Rita, pelos bons momentos, pela amizade, pelo espírito de entreajuda, pelo apoio.

Ao Kif, à Fafá, à Lua, à Boneca, Violeta, Xena, Belinda.

Ao Nero, o meu amor, o meu melhor amigo que entrou na minha vida ainda eu não sonhava que este seria o caminho que um dia iria seguir, que cresceu comigo, acompanhando-me ao longo de grande parte desta jornada, sendo a minha fonte de motivação ao longo deste curso, nos bons e maus momentos. E ao Shanti, que apesar dos meus esforços, infelizmente não consegui salvar e partiu cedo demais.

Resumo

O reconhecimento de dor em felinos tem-se mostrado um desafio ao longo do tempo.

Este estudo procurou comparar a eficácia analgésica entre dois fármacos opióides em felídeos (n=20) submetidos a ovariectomia eletiva, recorrendo-se à Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação da dor. Os indivíduos foram alocados, aleatoriamente, em dois grupos: no grupo buprenorfina (GB; n=10) pré-medicados com 0,02 mg/Kg de buprenorfina, por via endovenosa, 30-45 minutos antes da cirurgia, e no grupo metadona (GMT; n=10) pré-medicados com 0,5 mg/Kg de metadona, por via intramuscular, 15 minutos antes da cirurgia. A avaliação da dor foi feita 1h, 2h, 3h, 4h e 24h após a recuperação anestésica. Durante toda a cirurgia foram monitorizadas a frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial sistólica. Paralelamente colheu-se sangue para detecção de diferenças na concentração da amilóide sérica A em função do protocolo analgésico.

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se a média, desvio-padrão e ainda os testes de Shapiro-Wilk, Mann-Whitney, teste t, ANOVA de medidas repetidas e qui-quadrado.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para os vários parâmetros em análise (FC, FR, PAS, pontuações de dor, concentração da amilóide sérica) entre os grupos GB e GMT, concluindo-se que ambos os fármacos são eficazes em providenciar analgesia adequada após OVH em felinos.

Palavras-chave: Dor, felino, ovariectomia, metadona, buprenorfina, amilóide sérica A

Abstract

Pain assessment has been a challenge in feline patients.

This study compared the analgesic efficacy between two opioids in feline patients (n=20) that underwent elective ovariohysterectomy, using the Multidimensional Composite UNESP-Botucatu scale for pain assessment. The individuals were allocated, randomly, in two study groups: the buprenorphine group (GB; n=10), which received 0,02 mg/Kg intravenously of buprenorphine in premedication, 30-40 minutes before surgery, and the methadone group (GMT; n=10) which received 0,5 mg/Kg intramuscularly of methadone, 15 minutes before surgery. Pain was assessed 1h, 2h, 3h, 4h and 24h after anesthetic recovery. The respiratory rate, heart rate and systolic arterial blood pressure were monitored during the entire procedure. Blood samples were collected to assess changes in the concentration of the serum amyloid A protein in the 4th hour of the postoperative period, regarding the analgesic protocol.

Median, standard deviation, as well as Shapiro-Wilk test, Mann-Whitney test, t test, repeated measures ANOVA test and chi-squared test were used in the statistical analysis of results.

There were no statistically significant differences between the two groups for all the variables studied (HR, RR, SAP, pain scores and serum amyloid concentration) proving both drugs to be effective in providing pain relief following OVH in cats.

Key-words: Pain, feline, ovariohysterectomy, methadone, buprenorphine, serum amyloid A

Índice

Índice de Figuras	viii
Índice de Gráficos	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Abreviaturas	x
Capítulo I – Relatório de atividades de estágio	1
Capítulo II – Revisão bibliográfica	4
1. Introdução	4
2. Tipos de dor	6
3. Fisiopatologia da dor	6
3.1. Nociceção	7
3.1.1. Nociceptores periféricos	8
3.1.2. Tipos de fibras aferentes primárias	9
3.2. Neurónios do corno dorsal medular e trato espinomedular ascendente	10
3.2.1. Neurónios de projeção	11
3.2.2. Interneurónios	12
3.2.3. Neurónios propioespinhais	12
3.2.4. Neurotransmissores	12
3.3. Sistema tálamo-cortical	13
3.3.1. Trato espinotalâmico	14
3.3.2. Trato espinorreticular	15
3.3.3. Trato espinomesencefálico	15
3.4. Vias antinociceptivas descendentes	15
3.4.1. Parte rostral ventromedial do bulbo raquidiano	16
3.4.2. Substância cinzenta periaquedutal	16
3.4.3. Locus coeruleus	16
3.4.4. Neurotransmissores	17
3.5. Sensibilização do sistema nervoso	18
3.5.1. Sensibilização periférica	18
3.5.2. Sensibilização central	19
3.6. Resposta de Fase Aguda	21
3.6.1. Proteínas de Fase Aguda	21
4. Avaliação da Dor Aguda	22
4.1. Escalas para Avaliação de Dor	25
4.1.1. Escalas Subjetivas	25
4.1.2. Escalas Unidimensionais	26
4.1.2.1. Escala Descritiva Simples (EDS)	26

4.1.2.2.	Escala Numérica	26
4.1.2.3.	Escala Visual Relativa (EVR)	27
4.1.3.	Escalas Multidimensionais Comportamentais	27
4.1.3.1.	Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM)	27
4.1.3.2.	Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG)	28
4.1.3.3.	Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado	29
4.1.3.4.	Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos... ..	29
5.	Terapêutica da Dor	30
5.1.	Terapêutica farmacológica	31
5.1.1.	Opióides	31
5.1.1.1.	Recetores opióides	32
5.1.1.2.	Mecanismo de ação	33
5.1.1.3.	Efeitos Secundários	34
5.1.1.3.1.	Sistema Nervoso Central	34
5.1.1.3.2.	Centro termorregulador	34
5.1.1.3.3.	Centro do vômito	35
5.1.1.3.4.	Centro da tosse	35
5.1.1.3.5.	Oftalmológico.....	35
5.1.1.3.6.	Sistema respiratório.....	35
5.1.1.3.7.	Sistema cardiovascular.....	36
5.1.1.3.8.	Trato gastrointestinal	36
5.1.1.3.9.	Trato urogenital	36
5.1.1.4.	Fármacos opióides.....	36
5.1.1.4.1.	Agonistas totais	36
5.1.1.4.1.1.	Morfina.....	37
5.1.1.4.1.2.	Fentanilo	38
5.1.1.4.1.3.	Metadona	38
5.1.1.4.2.	Agonistas parciais e agonistas-antagonistas	39
5.1.1.4.2.1.	Buprenorfina	40
5.1.1.4.2.2.	Butorfanol	41
5.1.1.4.3.	Antagonistas totais	41
5.1.2.	AINEs	42
5.1.2.1.	Mecanismo de ação	42
5.1.2.2.	Efeitos secundários.....	43
5.1.2.3.	Fármacos.....	43
5.1.3.	Anestésicos Locais.....	43

5.1.3.1.	Mecanismo de ação	44
5.1.3.2.	Efeitos secundários	44
5.1.4.	Agonistas dos adrenorreceptores α_2	44
5.1.4.1.	Mecanismo de ação	44
5.1.4.2.	Efeitos Secundários	45
5.1.4.3.	Fármacos	45
5.1.5.	Tramadol	46
5.1.6.	Fármacos adjuvantes analgésicos	46
5.1.6.1.	Antagonistas dos recetores NMDA	46
5.1.6.2.	Anticonvulsivantes	47
5.2.	Terapêutica Não Farmacológica	47
Capítulo III – Desenho experimental		49
1.	Introdução	49
2.	Objetivo	50
3.	Materiais e Métodos	50
3.1.	Animais e Critérios de Inclusão	50
3.2.	Constituição dos grupos de estudo	51
3.3.	Anestesia e Cirurgia	51
3.4.	Protocolos Analgésicos	51
3.5.	Alta Hospitalar	52
3.6.	Monitorizações pré e pós-cirúrgicas	52
3.6.1.	Parâmetros fisiológicos	52
3.6.2.	Avaliação da dor com a Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos	53
3.7.	Amilóide Sérica A	53
3.8.	Análise Estatística	53
4.	Resultados	54
4.1.	Peso dos animais	54
4.2.	Duração da anestesia e da cirurgia	54
4.3.	Parâmetros Fisiológicos	55
4.3.1.	Temperatura retal	55
4.3.2.	Frequência cardíaca	55
4.3.3.	Frequência respiratória	58
4.3.4.	Pressão Arterial Sistólica	59
4.4.	Avaliação de dor	60
4.4.1.	Pontuações de dor	60
4.4.2.	Analgesia de Resgate	61

4.5. Amilóide sérica A	61
5. Discussão de resultados	62
5.1. Amostra Populacional	62
5.2. Grupos de estudo.....	63
5.3. Variáveis fisiológicas	63
5.4. Avaliação de dor	66
5.5. Amilóide Sérica A.....	70
6. Conclusões.....	72
Bibliografia.....	74
Anexo I. Tabelas de avaliação da dor	81
Anexo II. Categorias de risco anestésico ASA	86
Anexo III . Tabelas utilizadas para registo dos dados intra-operatórios.....	87
Anexo IV. Protocolo resumido do kit ELISA <i>sandwich</i> para deteção da Amilóide Sérica A .	88
Anexo V. Reta de calibração.....	90

Índice de Figuras

Figura 1 – Vias envolvidas na nociceção	7
Figura 2 – Vias aferentes primárias..	9
Figura 3 - Divisão da substância cinzenta medular em lâminas.	11
Figura 4 - Vias nociceptivas ascendentes: trato espinotalâmico	14
Figura 5 - Modelo simplificado das vias antinociceptivas descendentes.	15
Figura 6 - Fenómeno de <i>wind-up</i>	20
Figura 7 - Escala Numérica.....	26
Figura 8 - Escala Visual Relativa	27
Figura 9 - Midríase após recuperação anestésica em indivíduos do grupo GMT e GB	66
Figura 10 - Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado	83
Figura 11 - Escala Multidimensional Composta UNESP-Botucatu	84

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Comparação dos valores da frequência cardíaca, entre os 2 grupos, durante a laqueação do segundo pedículo ovárico.....	56
Gráfico 2 - Comparação dos valores da frequência cardíaca, entre os 2 grupos, durante a sutura de aproximação dos tecidos subcutâneos.....	57
Gráfico 3 - Comparação dos valores da frequência cardíaca, entre os 2 grupos, durante a sutura intradérmica..	57
Gráfico 4 - Pontuações médias de dor ao longo do tempo, por grupo.....	60
Gráfico 5 - Reta de calibração da amilóide sérica A.....	90

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Sinais clínicos de dor mais comumente observados em gatos.....	24
Tabela 2 – Média (\pm desvio-padrão) dos valores da FC (em bpm).....	56
Tabela 3 - Média (\pm desvio-padrão) dos valores da FR (em ccp).....	58
Tabela 4 - Média (\pm desvio-padrão) dos valores da PAS (em mmHg).....	59
Tabela 5 – Pontuações de dor (média \pm desvio-padrão).....	60
Tabela 6 - Tabela de contingência para analgesias de resgate, por grupo	61
Tabela 7 - Concentrações da amilóide sérica A em T0 e T4	62
Tabela 8 - Escala Descritiva Simples.....	81
Tabela 9 - Escala de Dor da Universidade de Melbourne	81
Tabela 10 - Escala de Dor Composta da Universidade de Glasgow	82
Tabela 11 - Categorias de risco anestésico segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia	86
Tabela 12 - Tabela para registo das variáveis fisiológicas	87

Índice de Abreviaturas

AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
ASA	American Society of Anesthesiologists
BID	Duas vezes ao dia
BPM	Batimentos Por Minuto
CCP	Contagem de Ciclos Pulmonares
COX	Cicloxygenase
CTZ	Chemoreceptor Trigger Zone
DHA	Ácido Docosahexaenóico
ECDG	Escala Composta de Dor de Glasgow
EDAUC	Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado
EDS	Escala Descritiva Simples
EDUM	Escala de Dor da Universidade de Melbourne
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
EV	Endovenoso
EVR	Escalas Visual Relativa
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GABA	Ácido Gama-aminobutírico
GB	Grupo Buprenorfina
GMT	Grupo Metadona
GQD	Grupo Quetamina/Dexmedetomidina
IASP	International Association for the Study of Pain
ID	Intradérmico
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IM	Intramuscular

LAB	Lavagem Abdominal
LOv	Laqueação Pedículo Ovárico
LOX	Lipoxigenase
LU	Laqueação Útero
MC	Mesa Cirúrgica
NMDA	Recetor N-metil-D-aspartato
OTM	Oral Transmucosa
OVH	Ovariohisterectomia
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
SC	Subcutâneo
SCT	Trato Espinocervicotalâmico
SID	Uma vez ao dia
SM	Sutura Muscular
SMT	Trato Espinomesencefálico
SNC	Sistema Nervoso Central
SpO ₂	Saturação Parcial de Oxigénio
SRT	Trato Espinorreticular
STT	Trato Espinotalâmico
T	Temperatura retal
TNF- α	Fator Necrose Tumoral α
TRC	Tempo de Repleção Capilar
TRP	Transient Recetor Potential Ion Channel
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UDPG	5'difosfo-glucoronil-transferase
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association

Capítulo I – Relatório de atividades de estágio

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, no período compreendido entre Setembro de 2013 e Janeiro de 2014, sob a orientação da Professora Doutora Berta São Braz e co-orientação do Dr. Gonçalo Vicente.

Durante este período foram realizadas atividades clínicas nos diversos serviços hospitalares, nomeadamente na Medicina Interna, Cirurgia e Imagiologia, em turnos rotativos de 8h no horário da manhã (8h – 16h) e da tarde (13h – 21h) perfazendo uma carga horária semanal de 40 horas. No que concerne o Internamento foram também prestados cuidados médico-veterinários em turnos de 24 horas.

Todas as atividades desenvolvidas tiveram a supervisão de um médico-veterinário assistente e/ou enfermeiros/auxiliares veterinários, tendo o estágio uma duração total de 1000 horas.

1. Medicina interna

No serviço de Medicina Interna foram realizadas 432 horas, aproximadamente 43% do tempo de estágio. A rotação nesta área teve como principais objetivos fomentar o contato com os clientes, recolher dados e adquirir a capacidade de interpretação de informação pertinente. As tarefas realizadas consistiram em receber os doentes, respetiva pesagem, identificação do estímulo iatrotrópico e sinais apresentados, realização de anamnese cuidada e exame do estado geral.

No âmbito das consultas foi possível a participação, sob orientação do clínico responsável, em diversos procedimentos, nomeadamente: na contenção dos doentes; na preparação e administração de vacinas e fármacos; na preparação de sistemas de soro; na cateterização endovenosa (ao nível da veia cefálica e mais raramente da safena); na venopunção para colheita de sangue para análises gerais (ao nível da veia safena em cães e veia femoral em gatos); na preparação de doentes para eletrocardiograma; na realização de citologias, quer através de zaragatoa, quer punção aspirativa com agulha fina (PAAF); na limpeza e desinfeção de feridas; na elaboração de pensos de pele; na remoção de pontos simples; na algaliação de doentes e na prescrição de receitas. Quando possível procedia-se à discussão do caso, dos exames complementares de diagnóstico e das terapêuticas instituídas com o clínico responsável.

As consultas mais comumente observadas foram as de rotina, isto é, primeira consulta, aconselhamento, vacinação e desparasitação. Durante o período de estágio foram observados diversos casos de doentes com afeções gastrointestinais, renais e infecciosas.

Assistiu-se ainda a consultas de especialidade na área da Medicina de Animais Exóticos, auxiliando na sua contenção, preparação e administração de fármacos, e na área da Oncologia.

Outra importante atividade realizada durante o período de estágio diz respeito à participação em situações de emergência, nomeadamente na triagem de doentes urgentes, na assistência ao médico-veterinário em manobras de reanimação cardiorrespiratória, intubação endotraqueal e preparação de medicação. Foram observados casos de doentes convulsivos, dispneicos, com torções gástricas e em paragem cardiorrespiratória.

2. Internamento

No serviço aos animais hospitalizados foram realizadas 360 horas, 36% do tempo de estágio, em turnos de 24 horas. Nesta área foi feita a monitorização dos doentes, cerca de quatro vezes ao dia – às 8h, às 16h, às 21h e às 24h – na qual se verificava a frequência cardíaca, respiratória, cor das mucosas, tempo de repleção capilar, pulso e temperatura. Consoante os casos era também medida a produção de urina e os valores de glicémia.

Era ainda feita a alimentação dos animais e o passeio dos cães, cerca de três vezes ao dia. Procedeu-se à preparação e administração das medicações, da alimentação de doentes com tubos nasogástricos ou esofágicos, substituição de catéteres, limpeza de jaulas e colares isabelinos, *flushings* dos sistemas de soro, monitorização cuidadosa de doentes críticos, venopunções para colheita de sangue e realização de microhematócritos. Realizaram-se atividades na Unidade de Doenças Infecciosas, prestando cuidados aos doentes internados, respeitando sempre as regras de segurança pessoal e utilizando os equipamentos de protecção individual. Nos períodos de fim-de-semana sempre que necessário prestou-se auxílio no serviço de medicina interna.

Foram ainda tidos cuidados com o bem-estar dos doentes durante o internamento.

3. Cirurgia

Na área da cirurgia foi realizado um total de 150 horas, aproximadamente 15% do tempo de estágio, tendo-se assistido a cirurgias de tecidos moles, ortopédicas e de odontologia.

As cirurgias de tecidos moles mais frequentemente observadas foram as ovariectomias (OVH), orquiectomias e exérese de nódulos. Foram também acompanhadas cistotomias, nefrectomias e herniorrafias.

Em Ortopedia foi feito o seguimento de osteossínteses (sobretudo de rádio e ulna, fémur e metatarsos) com recurso a placas, fixadores externos e cavilhas intramedulares, e cirurgias para amputação alta de membros.

No que concerne a Odontologia foram realizadas extrações dentárias e destartarizações.

Primeiramente era feita a receção e pesagem dos doentes, enquanto o médico-cirurgião procedia aos esclarecimentos relativamente às intervenções cirúrgicas. Foi prestado auxílio na preparação e administração de fármacos para sedações pré-cirúrgicas (associação de

acepromazina e butorfanol em cães) e indução anestésica (quetamina e medetomidina, posteriormente revertida com atipamezol, em gatos e propofol em cães).

Na sala de preparação cirúrgica tinha lugar a preparação e indução anestésicas, sendo feita, sob supervisão do cirurgião, a cateterização dos doentes, colocação a soro, administração de anestésicos fixos, intubação endotraqueal, tricotomia, lavagem e desinfecção da região cirúrgica. Era também efetuada a preparação e administração de analgésicos e antibióticos, bem como o cálculo da taxa de fluídos durante a cirurgia.

No bloco operatório foram desempenhadas, rotativamente, as funções de circulante, anestesista e ajudante de cirurgião. Enquanto circulante prestou-se auxílio ao cirurgião e seu ajudante, na lavagem e no fornecimento de material cirúrgico necessário. Na anestesia foi feita a monitorização atenta e cuidadosa dos doentes, verificando-se a frequência cardíaca e respiratória (quer através do pulso-oxímetro quer através da auscultação recorrendo-se ao estetoscópio esofágico), a cor das mucosas, o tempo de repleção capilar e também a avaliação da profundidade anestésica. Finalmente no papel de ajudante de cirurgião auxiliou-se o cirurgião durante as cirurgias, nomeadamente na compressão de vasos, colocação de pinças hemostáticas, e, quando possível, foram realizadas na totalidade pela aluna cirurgias eletivas como orquiectomias de gato e ovariohisterectomias de gata.

Foi feito o acompanhamento pós-cirúrgico dos doentes, monitorizando-se os sinais vitais, procedendo-se ao aquecimento e extubação, e, quando necessário, à administração de medicação analgésica. Preencheram-se as fichas pós-operatórias dos doentes, com respetivas indicações e foi feita a prescrição de medicação pós-cirúrgica, sob as indicações do médico cirurgião. Finalmente procedeu-se ao seguimento dos doentes nas consultas de reavaliação e remoção de pontos.

Além das cirurgias foi ainda realizado um acompanhamento do médico cirurgião em exames complementares de diagnóstico com recurso a anestesia geral, tais como, endoscopias digestivas anteriores, rinoscopias e fluoroscopias.

4. Imagiologia

Foram dispendidas 56 horas no serviço de Imagem do Hospital Escolar, aproximadamente 6% do tempo total de estágio. Nos serviços de radiologia prestou-se auxílio aos médicos na contenção e posicionamento dos doentes, bem como na sedação, intubação e monitorização de anestesia em exames que necessitaram de anestesia geral. No serviço de tomografia computadorizada auxiliou-se na contenção, cateterização dos doentes, indução anestésica, intubação endotraqueal e monitorização dos sinais vitais.

Foi ainda acompanhado o serviço de ecografia e ecocardiografia, no qual se procedeu à contenção dos doentes, auxiliando o clínico responsável em procedimentos invasivos tais como biópsias ecoguiadas e colheita de urina por cistocentése.

Capítulo II – Revisão bibliográfica

1. Introdução

A “ausência de dor, lesão ou doença, através da prevenção, rápido diagnóstico ou tratamento” é uma das cinco liberdades animais, princípios básicos do bem-estar animal estabelecidos pela Farm Animal Welfare Council.

A dor foi definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como uma experiência emocional ou sensorial desagradável acompanhada de lesão tissular real ou potencial (IASP, 2012), sendo um conceito complexo, subjetivo, com componentes físicos e emocionais. É de fácil reconhecimento e diagnóstico em Medicina Humana graças à capacidade dos doentes verbalizarem e comunicarem a sua existência. No entanto, a incapacidade de comunicar verbalmente não implica que um indivíduo não esteja a experienciar um fenómeno doloroso (IASP, 2012), pelo que é hoje universalmente aceite que os animais experienciam a dor da mesma forma que os seres humanos, ainda que não sejam capazes de expressá-la da mesma forma (Molony & Kent, 1997).

Não existe uma definição universal para a dor em animais, sendo o melhor conceito o de que a dor é uma experiência sensorial e emocional negativa, representando a consciência do animal para o facto de haver lesão dos seus tecidos ou uma ameaça à sua integridade, conduzindo a modificações fisiológicas e comportamentais a fim de reduzir, ou evitar, mais lesões, e promover a sua recuperação (Molony & Kent, 1997). São essas alterações fisiológicas e comportamentais que permitem aos médicos-veterinários reconhecer a dor nos seus doentes.

A dor nos animais pode ser causada por muitas afeções e procedimentos. Como tal, a sua avaliação reveste-se da maior importância no cuidado prestado. Para um maneio eficaz da dor é necessário, em primeiro lugar, reconhecê-la, procurando sinais que muitas vezes são subtis, o que se torna um desafio, sobretudo no que toca aos felídeos, evolutivamente uma espécie predadora, com comportamento particular (Robertson & Taylor, 2004).

Há várias abordagens para o reconhecimento da dor em animais, sendo preferível que a sua avaliação se baseie em alterações do comportamento face a outros parâmetros, tais como, a medição da pressão arterial, cortisol plasmático ou até mesmo β -endorfinas, pois estes são mais inespecíficos e suscetíveis de sofrer alterações por inúmeras outras razões, que não apenas os estímulos de origem dolorosa (Robertson, 2008).

Atualmente não existe nenhum *gold standard* para avaliação de dor nos animais, recorrendo-se frequentemente a escalas de dor, nomeadamente às escalas de avaliação descritivas simples, com graduação preditiva ou escalas visuais relativas (Seksell, 2014).

Assim, tendo a avaliação de dor nos animais de companhia um caráter tão subjetivo, são necessários mais estudos para melhorar a capacidade de reconhecer e avaliar prontamente a dor e as alterações de comportamento dela resultantes, por forma a instituir terapêuticas analgésicas mais eficazes, promovendo um maior bem-estar e qualidade de vida aos doentes (Robertson, 2008).

A presente dissertação de mestrado foi desenvolvida no sentido de contribuir para uma maior compreensão da problemática da dor em gatos domésticos (*Felis silvestris catus*) e sobre quais as terapêuticas analgésicas mais eficazes no manejo de dor peri-operatória.

2. Tipos de dor

Todos os tipos de lesão tissular, incluindo os originados por cirurgias eletivas, são passíveis de causar dor. As respostas fisiológicas induzidas pela dor e mediadas pelo sistema endócrino são uma das suas consequências negativas. O aumento do cortisol, a libertação de catecolaminas e de mediadores inflamatórios, que ocorrem quando os indivíduos experienciam dor, vão ter várias consequências ao nível do seu estado hígido, como por exemplo, taquicardia, vasoconstrição, diminuição da motilidade gastrointestinal, entre outras, o que em última instância, além de afetar o seu bem-estar, atrasa a sua recuperação (Hellyer *et al.*, 2007).

A dor pode ser classificada de diversas formas. Com base na sua localização anatómica classifica-se em somática ou visceral; com base na sua duração em aguda ou crónica e ainda mecanicamente em neuropática, relacionada com lesões de nervos, ou inflamatória, associada a trauma tissular e inflamação (Lemke, 2004).

Não obstante, há outra abordagem que a divide em adaptativa ou maladaptativa. A dor adaptativa diz respeito à resposta normal dos indivíduos a uma lesão dos tecidos, incluindo esta classificação a dor de origem inflamatória. Se a dor adaptativa não for corretamente abordada do ponto de vista terapêutico, poderão ocorrer alterações ao nível medular e cerebral que conduzem a um outro tipo de dor, designado de dor maladaptativa, podendo esta conduzir a uma hipersensibilidade a estímulos dolorosos (Hellyer *et al.*, 2007).

3. Fisiopatologia da dor

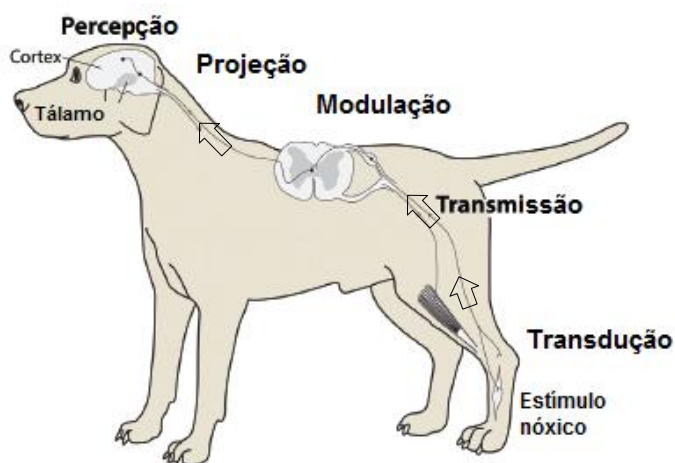
O manejo da dor peri-operatória é uma das tarefas mais importantes a cargo dos clínicos. Para tal, é necessário um conhecimento básico da fisiopatologia da dor para que as terapêuticas analgésicas sejam implementadas de uma forma eficaz e segura (Lemke, 2004).

A aptidão de um indivíduo para reagir a uma alteração ambiental é crucial para a sua sobrevivência, assim como a sua capacidade de detetar e responder a estímulos adversos (Shilo & Pascoe, 2014). A resposta aos estímulos faz-se através do sistema nervoso central (SNC). Primeiramente as fibras nervosas aferentes transmitem informação relativa ao meio ambiente ao SNC. A maioria dos animais possui fibras nervosas aferentes particularmente sensíveis a estímulos nocivos, ou estímulos que poderão tornar-se nocivos se prolongados no tempo (Shilo & Pascoe, 2014). A nociceção, definida como a resposta neuronal a estímulos nocivos, é o primeiro conceito importante no que concerne o estudo da dor (Lemke, 2004). Nos tecidos subcutâneo, muscular e visceral a transdução de estímulos nócicos, isto é, a conversão de um estímulo nócico num potencial de ação, ocorre ao nível de terminações nervosas especializadas, existentes em determinadas fibras primárias aferentes conhecidas como nociceptores (Lamont, 2008). A nociceção consiste assim no processo pelo qual os organismos detetam estímulos potencialmente nocivos e transmitem

essa informação ao cérebro através de recetores, fibras e neurónios especializados (Shilo & Pascoe, 2014). A ativação dos nociceptores ocorre após um estímulo, que pode ser de natureza térmica, química ou mecânica, o qual conduz à ativação de canais iónicos, havendo um influxo de iões sódio e cálcio para as terminações periféricas do nociceptor levando à despolarização das membranas celulares, criando-se um potencial de ação (Lamont, 2008).

Após a conversão de um estímulo nódico num potencial de ação, ou seja, após a transdução, dá-se a transmissão desse potencial de ação através das fibras aferentes até à medula espinhal e daqui até ao cérebro, numa etapa designada por projeção. No cérebro desenrola-se a parte emocional e consciente da experiência dolorosa, isto é, dá-se a percepção da dor (Shilo & Pascoe, 2014). Estas são as vias envolvidas na nociceção, que se encontram resumidas na figura 1:

Figura 1 – Vias envolvidas na nociceção (Adaptado de Shilo & Pascoe, 2014)



3.1. Nociceção

Como já anteriormente referido, a nociceção consiste no processo pelo qual os organismos detetam estímulos potencialmente nocivos e transmitem essa informação ao cérebro através de recetores, fibras e neurónios especializados (Shilo & Pascoe, 2014).

O processo neurofisiológico envolvido na deteção, transdução e transmissão de informação nódica pelos nervos, e a forma como esta é conduzida até ao SNC, parece ser semelhante em todos os mamíferos. Contudo, existe uma variação individual na sensibilidade à dor e na resposta aos analgésicos entre espécies e dentro da mesma espécie. Isto significa que cada indivíduo tem o seu próprio limiar de tolerância à dor, isto é, há um nível máximo de dor que consegue tolerar, sendo que, muito provavelmente, existe uma influência genética que explica esta variabilidade (Viñuela-Fernández, Jones, Welsh & Fleetwood-Walker, 2007).

Na sua forma mais simples, a nociceção poderá ser encarada como uma cadeia de três neurónios. O primeiro constituinte – as fibras aferentes primárias – é responsável pela

transdução do estímulo nódico e condução desse sinal dos tecidos periféricos até aos neurónios do corno dorsal da medula.

O segundo interveniente da cadeia – os neurónios de projeção – recebe a informação das fibras aferentes primárias e projeta-a para neurónios situados na medula, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo.

Por sua vez os neurónios supraespinhais, os últimos da cadeia nocicetiva, integram os sinais dos neurónios de projeção e transmitem-nos para o córtex cerebral, onde se dá o processamento da informação dolorosa (Lemke, 2004).

3.1.1. Nociceptores periféricos

A nociceção aguda envolve a deteção de uma lesão tecidual, efetiva ou potencial, através de um conjunto especializado, anatómico e fisiologicamente, de neurónios sensoriais periféricos. Os corpos celulares destes neurónios estão localizados ao nível do gânglio da raiz dorsal e os seus axónios projetam-se em duas direções: periféricamente, em direção aos tecidos somático e visceral, e centralmente, para o corno dorsal da medula espinal. Alguns neurónios aferentes respondem a estímulos nódicos de elevado limiar de excitação, e, como já referido, são designados de nociceptores (Lemke, 2004).

Os nociceptores consistem em terminações nervosas livres de determinadas fibras aferentes, as quais podem ser classificadas de acordo com vários parâmetros, nomeadamente: a presença ou ausência de mielinização, a velocidade de resposta e os recetores que expressam nas suas membranas. Mais comumente estas fibras são classificadas de acordo com a sua velocidade de condução dos estímulos, a qual está diretamente relacionada com o diâmetro dos axónios e a presença ou ausência de mielinização (Shilo & Pascoe, 2014). Existem as fibras designadas por A δ , finas e mielinizadas, respondendo predominantemente a estímulos de origem mecânica ou térmica (Guyton & Hall, 2011) e outras designadas por fibras C, não mielinizadas, as quais respondem a estímulos nódicos de origem mecânica, térmica ou química, originando potenciais de ação que são conduzidos através dos axónios aferentes até ao corno dorsal da medula (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). Existe ainda um tipo de nociceptores, designados de silenciosos, constituído por fibras C pequenas, não mielinizadas, que conduzem impulsos a pequenas velocidades (Lemke, 2004). Estes nociceptores silenciosos não respondem a estímulos mecânicos, ou respondem apenas aos que possuem elevada intensidade, podendo, todavia, tornar-se responsivos a estímulos mecânicos e/ou térmicos após a sua ativação por estímulos de natureza química, nomeadamente através de mediadores inflamatórios (Shilo & Pascoe, 2014).

Os nociceptores expressam canais iónicos diferentes, nomeadamente canais iónicos que respondem a estímulos térmicos - TRP (*Transient Receptor Potential Ion Channel*) – canais iónicos sensíveis a estímulos mecânicos e/ou químicos, canais com recetores para a serotonina e ainda canais de sódio, cálcio e potássio (Shilo & Pascoe, 2014).

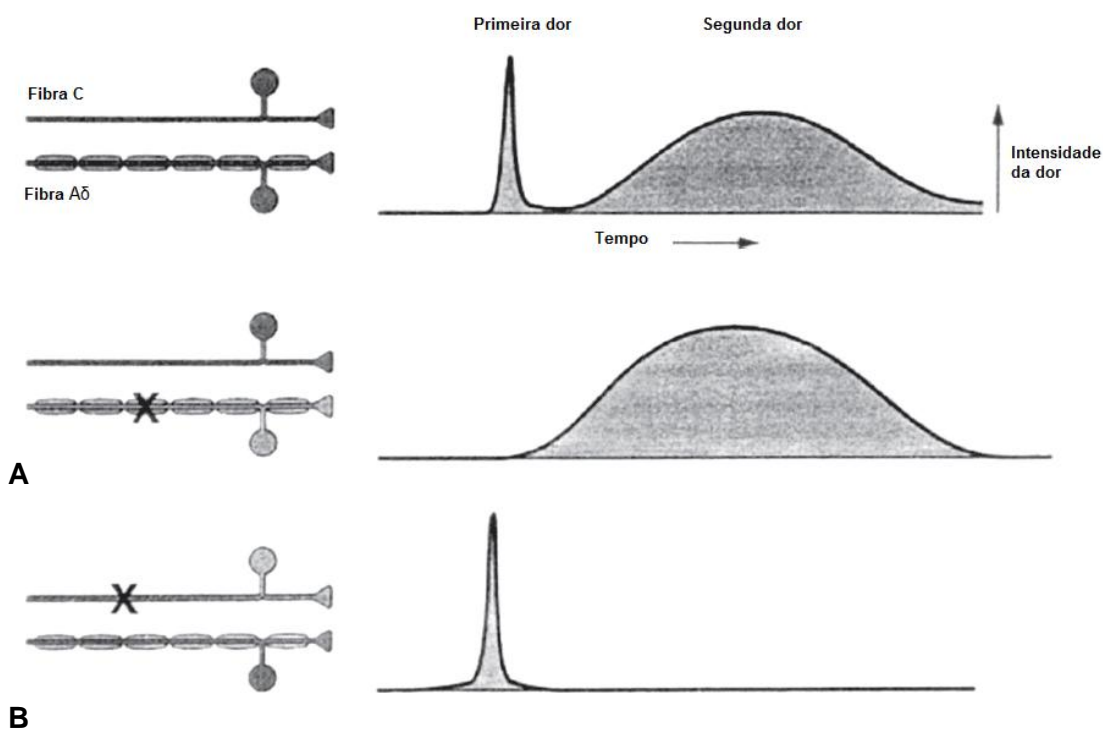
Sabe-se que os tecidos somáticos têm nociceptores em maior número, embora de pequenas dimensões, ao passo que os tecidos viscerais possuem menor número de nociceptores, embora sejam maiores. A transdução é mediada por recetores de membrana, os quais possuem canais iónicos que são ativados mediante os diferentes estímulos (Lemke, 2004).

3.1.2. Tipos de fibras aferentes primárias

A presença, especificidade e limiar de excitabilidade dos canais iónicos anteriormente referidos constitui o primeiro e mais importante filtro no processo da nociceção, definindo os diferentes tipos de fibras aferentes primárias. A maioria das fibras é considerada polimodal, ou seja, responde a múltiplos tipos de estímulos nóxicos, enquanto outras são unimodais, respondendo apenas a um único tipo de estímulo (Lamont, 2008).

Na figura 2 encontram-se representadas as principais fibras aferentes primárias, as fibras A δ , responsáveis pela transmissão da chamada dor “rápida”, sentida imediatamente após uma lesão, e as fibras C, responsáveis pela transmissão da dor “lenta”, sentida segundos depois (Guyon & Hall, 2011; Lemke, 2014).

Figura 2 – Vias aferentes primárias. Abolição da primeira dor quando é feito o bloqueio das fibras A δ (A) e abolição da segunda dor quando é feito o bloqueio das fibras C (B). X = bloqueio das fibras (Adaptado de Lemke, 2004).



A dor “rápida” é transmitida desde os nervos periféricos até à medula espinhal pelas fibras A δ , como mencionado, cujo diâmetro varia entre 1 a 5 μ m. Estas fibras são mielinizadas e conduzem os impulsos de forma rápida, a uma velocidade de 6 a 30 m/seg. Estão normalmente associadas à “primeira dor”, a qual é aguda, localizada e passageira (Guyton & Hall, 2011). Estas fibras aferentes têm recetores pequenos e canais iónicos específicos com limiares de excitabilidade elevados, os quais são ativados por estímulos nódicos de origem térmica ou mecânica (Lamont, 2008). Por sua vez, a dor “lenta”, crónica, é transmitida à medula pelas fibras aferentes do tipo C, as quais constituem a maioria da inervação nociceptiva subcutânea, encontrando-se, não obstante, no tecido muscular e visceral. As fibras C são fibras pequenas, variando entre os 0,25 a 1,5 μ m de diâmetro, não mielinizadas, com menores velocidades de condução dos impulsos, na ordem dos 0,5 a 2 m/seg., tendo recetores de maiores dimensões comparativamente às fibras A δ (Guyton & Hall, 2011). Estas características contribuem para que estas fibras sejam responsáveis pela transmissão lenta da dor, originando a chamada dor arrastada ou “segunda dor”, a qual é difusa e persiste após o fim do estímulo nódico. As fibras C são polimodais, e os seus recetores podem ser ativados por estímulos térmicos, mecânicos e químicos (Lamont, 2008).

Devido a este sistema duplo de inervação, um estímulo doloroso súbito contribui muitas vezes para uma dupla sensação dolorosa: a inicial, de natureza aguda, rápida, a qual é transmitida ao cérebro pelas fibras A δ , seguida de uma segunda, de cariz lento, arrastado, a qual é transmitida pelas fibras C (Guyton & Hall, 2011).

Existe ainda um terceiro tipo de fibras, as fibras do tipo A β . Estas últimas são fibras grossas e mielinizadas, as quais respondem a estímulos não nódicos, como por exemplo, o toque. Apesar de não responderem diretamente a estímulos nódicos, pensa-se que poderão ter um papel preponderante na modulação desses estímulos (Lemke, 2004).

3.2. Neurónios do corno dorsal medular e trato espinomedular ascendente

A medula espinhal é formada por um canal central, constituído pelo líquido cefalorraquidiano, rodeado pela substância cinzenta – uma região que contém maioritariamente os corpos celulares dos neurónios, mas também axónios, dendrites e células da glia – e a substância branca, na periferia, constituída por axónios e células da glia. A substância cinzenta divide-se em três porções, o corno dorsal, o corno ventral e o corno lateral, exibindo um padrão laminar, tendo sido proposta uma classificação desta região em dez lâminas (Shilo & Pascoe, 2014)

As fibras aferentes primárias A δ e C inserem-se na medula espinhal através das raízes dorsais dos nervos espinhais, comunicando com neurónios nociceptivos existentes no corno dorsal da medula espinhal, o qual é formado pelas seis primeiras lâminas (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). Estes neurónios podem ser de três tipos – neurónios de projeção,

interneurónios locais (os quais podem ser do tipo excitatório ou inibitório) ou neurónios propioespinhais (Lamont, 2008), concentrando-se, sobretudo, ao nível da lâmina I, lâmina II e lâmina V (Lemke, 2004).

As fibras A δ terminam na lâmina I onde comunicam com neurónios de segunda ordem. Esta lâmina é também designada de camada marginal, e contém neurónios de projeção, que se estendem cranialmente para a substância branca, e interneurónios com axónios que permanecem na medula espinhal (Guyton & Hall, 2011).

A lâmina II é conhecida por *substantia gelatinosa* devido à sua aparência translúcida, uma vez que tem poucas fibras mielinizadas, sendo constituída por pequenos interneurónios. A lâmina V é mais heterogénea, tendo neurónios de vários tamanhos. As fibras C e A δ transportam informação nocicetiva principalmente para as lâminas superficiais I e II e para a lâmina profunda V do corno dorsal da medula, enquanto que as fibras A β transmitem informação não-nóxica para as lâminas III e VI (Shilo & Pascoe, 2014) (Figura 3).

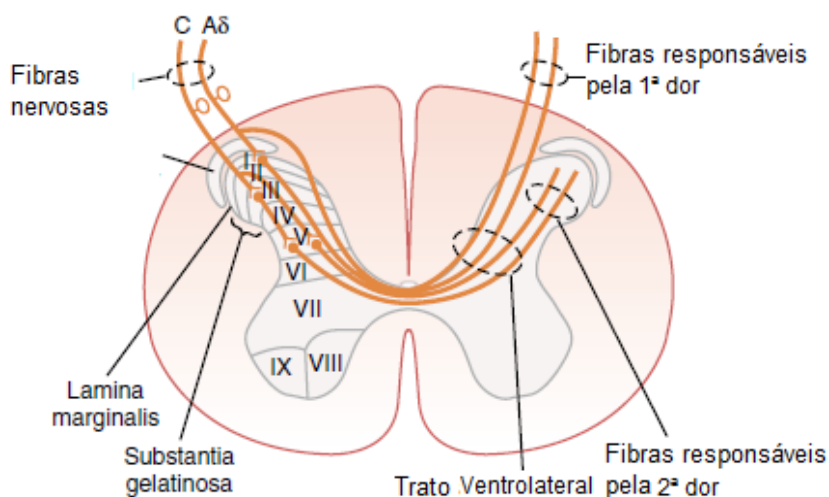


Figura 3 - Divisão da substância cinzenta medular em dez lâminas. Transmissão da 1ª dor, dor rápida, e da 2ª dor, a dor arrastada, pelas fibras aferentes até à substância cinzenta da medula espinhal (Adaptado de Guyton & Hall, 2010).

3.2.1. Neurónios de projeção

Os neurónios de projeção podem classificar-se em neurónios de espectro dinâmico amplo e em neurónios nocicetivos específicos.

Os neurónios de espectro dinâmico amplo predominam na lâmina V do corno dorsal da medula e recebem estímulos inócuos provenientes de fibras A α com baixo limiar de excitabilidade e de fibras A β , juntamente com estímulos provenientes de fibras A δ e fibras C (Lamont, 2008). Estes neurónios, ativados por estímulos mecânicos de baixa intensidade, respondem com aumentos graduais da frequência de despolarização à medida que a intensidade dos estímulos aumenta (Shilo & Pascoe, 2014).

Os neurónios nocicetivos específicos estão concentrados na lâmina I, respondendo apenas a estímulos de fibras A δ e C (Lamont, 2008), ou seja, respondem apenas a formas intensas de estímulos nócicos de natureza mecânica, térmica ou química (Shilo & Pascoe, 2014).

Tanto os neurónios de espectro dinâmico amplo como os nocicetivos específicos projetam a informação para a formação reticular e talâmica do tronco cerebral através de várias vias, nomeadamente o trato espinotalâmico (STT), o espinocervicotalâmico (SCT), o espinorreticular (SRT) e o espinomesencefálico (SMT). O STT e o SCT aparentam ser os de maior relevância em espécies domésticas (Lamont, 2008).

3.2.2. Interneurónios

Os interneurónios constituem a grande maioria da população neuronal no corno dorsal da medula (Shilo & Pascoe, 2014) podendo ser do tipo inibitório ou excitatório, recebendo informação tanto de fibras nocicetivas como de fibras não nocicetivas (Lemke, 2004). Os interneurónios desempenham um papel fundamental na modulação do estímulo nocicetivo, sendo responsáveis pela condução da informação até aos neurónios de projeção (Lemke, 2004). A existência de um sistema específico de modulação da dor foi descrito pela primeira vez na teoria da comporta, tendo sido realçado o papel dos interneurónios inibitórios da lâmina II no controlo da informação dolorosa que chega a esta região, antes desta ser transmitida ao cérebro pelas vias ascendentes (Shilo & Pascoe, 2014). Enquanto que a estimulação de fibras C inibe a ação dos neurónios inibitórios da lâmina II, permitindo a passagem da informação dolorosa para o tálamo, a informação transportada por fibras não nocicetivas, as fibras A β , ativa os neurónios inibitórios da lâmina II, os quais por sua vez impedem a transmissão da informação não dolorosa para centros superiores (Vitor *et al.*, 2008).

Os interneurónios inibitórios encontram-se ao longo da lâmina II do corno dorsal, utilizando como neurotransmissores o ácido γ -aminobutírico (GABA) e/ou a glicina. Por sua vez, os interneurónios que se encontram na junção entre a lâmina I e II podem ser tanto do tipo inibitório como excitatório, utilizando como neurotransmissor o glutamato (Shilo & Pascoe, 2014).

3.2.3. Neurónios propioespinhais

Os neurónios propioespinhais estendem-se ao longo de vários segmentos medulares, transmitindo a informação de um segmento da medula espinhal para outro (Lemke, 2004). Apesar do seu papel na nociceção ainda não ser bem conhecido, sabe-se que estes neurónios são responsáveis pela locomoção e por organizar respostas reflexas associadas a estímulos dolorosos (Shilo & Pascoe, 2014).

3.2.4. Neurotransmissores

As fibras A δ e C libertam, entre outros neurotransmissores, aminoácidos excitatórios como o glutamato e o aspartato, e neuropeptídeos como a substância P e a neurocinina A, os quais se vão ligar a recetores no corno dorsal da medula, ativando neurónios que dão origem a

respostas reflexas, e transmitem a informação proveniente dos estímulos dolorosos até ao córtex cerebral (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007).

De modo idêntico às sinapses excitatórias que se encontram ao longo de todo o sistema nervoso central, grande parte das terminações pré-sinápticas excitatórias no corno dorsal da medula libertam glutamato, o qual se liga a recetores específicos, designados de recetores ionotrópicos para o glutamato (Shilo & Pascoe, 2014). Existem três famílias de recetores ionotrópicos de glutamato que agem como canais iónicos: recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA); recetores para o ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e recetores de cainato (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). Por sua vez, os neuropéptidos ligam-se a recetores para as neurocininas (Lemke, 2004). A informação entre fibras aferentes primárias e os neurónios do corno dorsal é transmitida, na sua maioria, através dos recetores AMPA, sendo estes responsáveis por desencadear potenciais de ação pós-sinápticos rápidos, com uma duração de milissegundos (Lamont, 2008). A recaptção de glutamato da fenda sináptica ocorre rapidamente, exercendo este o seu efeito apenas ao nível dos neurónios mais próximos (Lemke, 2004).

A ativação de recetores para neurocininas é, por outro lado, responsável por gerar potenciais de ação lentos, os quais têm uma duração de vários segundos, reforçando ainda os efeitos da ativação de recetores AMPA. Além de terem maior duração de ação, os neuropéptidos difundem-se além da área onde ocorre a sinapse, e deste modo, atuam a longa distância (Lemke, 2004).

Como resultado de um estímulo aferente intenso e de longa duração, a ativação prolongada dos recetores AMPA e de recetores para neurocininas vai conduzir à despolarização progressiva das células, e ativação de outro tipo de recetores para o glutamato, como os recetores NMDA nos neurónios do corno dorsal da medula (Lemke, 2004).

Os neurónios no corno dorsal, sobretudo na lâmina superficial do mesmo, expressam também recetores para o neurotransmissor GABA, o qual desempenha um papel crucial e complexo na inibição das vias nociceptivas. Estes recetores podem ser de dois tipos, os GABA_A, concentrados nos terminais pós-sinápticos, exercendo a sua ação inibitória através do aumento da permeabilidade aos iões cloro, e do tipo GABA_B, localizados nos terminais pré-sinápticos (Shilo & Pascoe, 2014).

3.3. Sistema tálamo-cortical

A informação nociceptiva é transportada desde o corno dorsal da medula até às estruturas supraespinhais através dos neurónios de projeção. Os seus axónios realizam sinapses na medula, tronco cerebral e tálamo, estruturas que posteriormente conduzem a informação até ao cérebro, onde a informação é interpretada e dividida nos três componentes da experiência dolorosa: o percetivo-discriminativo, o motivacional-afetivo e o cognitivo (Shilo & Pascoe, 2014). O componente percetivo-discriminativo diz respeito à informação sensorial,

discriminando o estímulo doloroso em relação à sua localização, duração e intensidade (Vitor *et al.*, 2008). O componente motivacional-afetivo determina as respostas comportamentais e reações emocionais à dor, sendo caracterizado por comportamentos defensivos, como a retirada reflexa dos membros, ou comportamentos de fuga ou luta (Vitor *et al.*, 2008). O componente cognitivo inclui as experiências dolorosas passadas de um indivíduo, e pode influenciar a sua percepção da dor (Shilo & Pascoe, 2014).

Os axônios dos neurónios nocicetivos específicos e de espectro dinâmico amplo comunicam com os centros supraespinhais, nomeadamente com estruturas do tronco cerebral e diencefalo, incluindo o tálamo, a substância cinzenta periaquedutal, a formação reticular da medula, o complexo amigdalóide e o hipotálamo (Vitor *et al.*, 2008). O envio da informação dolorosa para os centros superiores ocorre através das vias de projeção da dor, ou trato ventrolateral da medula, sendo as principais vias nocicetivas o trato espinotalâmico, o trato espinoreticular e o trato espinomesencefálico (Lemke, 2004).

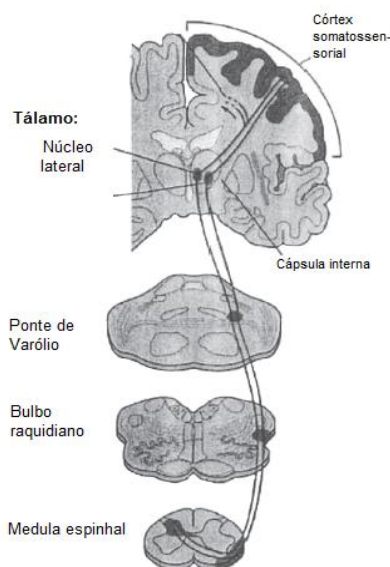
3.3.1. Trato espinotalâmico

O trato espinotalâmico é a maior via nocicetiva ascendente, sendo dividido em trato espinotalâmico lateral, que é responsável pela transmissão de sensações dolorosas e térmicas, e em trato espinotalâmico anterior, responsável pela transmissão de sensações táteis, como o toque e pressão (Lamont, 2008).

O componente ventral comunica com o sistema límbico, sendo responsável pela transmissão da informação nocicetiva relacionada com o aspeto afetivo-emocional da dor.

O componente lateral projeta-se para o núcleo talâmico lateral, e daí para o córtex somatossensorial, sendo responsável pela transmissão da informação nocicetiva relacionada com o aspeto sensorial-discriminativo da dor (Lemke, 2004) (Figura 4).

Figura 4 - Vias nocicetivas ascendentes: trato espinotalâmico (Adaptado de Lemke, 2004)



3.3.2. Trato espinorreticular

O trato espinorreticular projeta a informação para a formação reticular da medula e da ponte de Varólio, para o núcleo talâmico e daí para o córtex somatossensorial (Lemke, 2004).

3.3.3. Trato espinomesencefálico

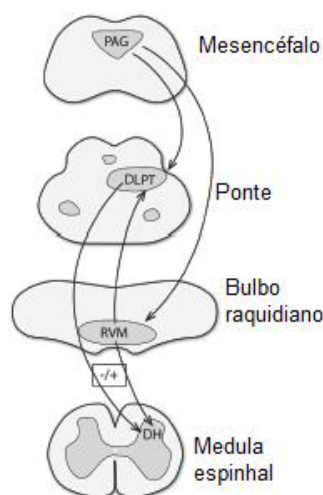
O trato espinomesencefálico projeta a informação para a formação reticular e para a substância cinzenta periaquedutal, a qual é de grande importância na integração e modulação da informação nocicetiva a nível supraespinhal (Lemke, 2004).

3.4. Vias antinocicetivas descendentes

Além das vias nocicetivas ascendentes já referidas, torna-se igualmente importante reconhecer o papel das vias descendentes, as quais são capazes de modular a resposta do organismo à dor, atenuando-a ou exacerbando-a (Lamont, 2008).

As vias descendentes partem do mesencéfalo, pelo bulbo ventromedial rostral, até ao corno dorsal da medula espinhal, dirigindo-se no sentido oposto ao da via sensitiva ascendente. Exercem um efeito inibitório e modulador sobre estruturas distais, permitindo o controlo da transmissão de informação dolorosa para os centros superiores (Vitor *et al.*, 2008). Os neurónios da substância cinzenta periaquedutal, modulam a atividade dos neurónios do bulbo ventromedial rostral, os quais por sua vez inibem ou facilitam a ação dos neurónios no corno dorsal da medula (Figura 5).

Figura 5 - Modelo simplificado das vias antinocicetivas descendentes. PAG=substância cinzenta periaquedutal (PAG); RMV= bulbo ventromedial rostral; DH=corno dorsal da medula; DLPT=região dorsolateral da Ponte de Varólio. (Adaptado de Shilo & Pascoe, 2014).



Da constituição das vias nocicetivas descendentes fazem parte o corno dorsal da medula espinhal, as estruturas talâmico-corticais, a substância cinzenta do mesencéfalo, a parte rostral ventromedial do bulbo raquidiano, o núcleo dorsal e o núcleo magno do rafe e os núcleos do *locus coeruleus*, estrutura do tronco cerebral envolvida na resposta à dor e ao stress (Lamont, 2008; Shilo & Pascoe, 2014).

De todas as estruturas supracitadas, a substância cinzenta periaquedutal e os neurónios do bulbo ventromedial rostral são as que têm maior preponderância na resposta fisiológica aos estímulos nócicos (Lamont, 2008).

3.4.1. Parte rostral ventromedial do bulbo raquidiano

O córtex pré-frontal, o hipotálamo e a amígdala estão ligados à substância cinzenta periaquedutal por projeções axonais diretas. A substância cinzenta periaquedutal contacta com a parte rostral ventromedial do bulbo raquidiano, o qual, por sua vez, se projeta para o corno dorsal da medula, sendo a maior fonte de neurónios do tronco cerebral para esta região, sobretudo para as lâminas I, II e V (Vitor *et. al*, 2008). Existem, ao nível da porção rostral ventromedial do bulbo raquidiano, dois tipos particulares de células, designadas de células “on” e “off”. As células “off” sofrem hiperpolarização como resposta à ativação do trato espinotalâmico e atenuam a transmissão da informação nocicetiva ao nível do tronco cerebral. Pelo contrário, as células “on” são ativadas pela informação nocicetiva transmitida pelo trato espinotalâmico, desempenhando um papel importante na resposta aos estímulos dolorosos (Lamont, 2008). A excitação dos neurónios do bulbo raquidiano ventromedial rostral ativa neurónios do corno dorsal da medula, resultando na libertação de neurotransmissores como a serotonina e encefalinas (Vitor *et al.*, 2008; Guyton & Hall, 2011). As encefalinas vão inibir, tanto a nível pré como a nível pós-sináptico, a transmissão da informação nocicetiva proveniente de fibras do tipo C e do tipo A (Guyton & Hall, 2011).

3.4.2. Substância cinzenta periaquedutal

A substância cinzenta periaquedutal, localizada no mesencéfalo, é uma estrutura fundamental na modulação da informação das fibras aferentes até ao corno dorsal da medula (Shilo & Pascoe, 2014), recebendo informação diretamente do tálamo, hipotálamo e da estrutura reticular, e, indiretamente, do córtex cerebral (Lemke, 2004). As informações aferentes provenientes do trato espinotalâmico, ativam neurónios da substância cinzenta periaquedutal, os quais libertam neurotransmissores, como as já mencionadas endorfinas e encefalinas, envolvidas no processo da nociceção (Lamont, 2008).

A ativação da área ventrolateral, a qual ocorre em resposta a lesões traumáticas ou stress físico intenso, induz uma analgesia do tipo opóide, com libertação de opióides de longa duração, tendo como objetivo promover a recuperação e cura (Shilo & Pascoe, 2014).

As projeções que se estendem desta estrutura para o tronco cerebral são tanto de tipo excitatório como inibitório (Lamont, 2008).

3.4.3. Locus coeruleus

A estimulação da região dorsolateral da ponte de Varólio é responsável pela antinociceção noradrenérgica. A maioria das projeções noradrenérgicas para todas as regiões da medula provêm da região dorsolateral da ponte, onde se encontra, entre outros, o *locus coeruleus* (Shilo & Pascoe, 2014). O *locus coeruleus* envia projeções diretamente para neurónios

localizados ao nível do corno dorsal, podendo também receber informações da substância cinzenta periaquedutal (Lemke, 2004).

3.4.4. Neurotransmissores

Os axónios com origem no núcleo magno do rafe libertam serotonina no corno dorsal da medula, constituindo a via serotoninérgica descendente (Lemke, 2004). A serotonina está envolvida em múltiplas etapas da regulação da nociceção, sendo a sua libertação responsável pela inibição da transmissão do estímulo doloroso para o sistema nervoso central (Vitor *et al.*, 2008). Por sua vez os axónios do *locus coeruleus* libertam norepinefrina no corno dorsal da medula, formando a via noradrenérgica (Lemke, 2004). A libertação a nível supraespinal de opióides vai levar à ativação destas duas vias, enquanto que a libertação a nível supraespinal do GABA leva à inibição de ambas as vias. Os opióides endógenos – como as β -endorfinas, encefalinas e dinorfinas – a serotonina e a norepinefrina são os principais neurotransmissores envolvidos na via antinocicetiva descendente, modulando a informação nocicetiva a nível espinal e supraespinal (Lemke, 2004). Os recetores para opióides endógenos possuem uma distribuição seletiva, encontrando-se preferencialmente no sistema límbico e na substância cinzenta periaquedutal, podendo, contudo, ser encontrados também no sistema nervoso periférico. O efeito analgésico dos opióides deve-se à sua capacidade de inibir diretamente a transmissão ascendente das informações nocicetivas, provenientes do corno dorsal da medula espinal, e de ativar as vias antinocicetivas descendentes (Vitor *et al.*, 2008).

Os recetores opióides são de três tipos: μ , δ e κ , os quais diferem entre si pela sua afinidade para os opióides endógenos e exógenos. A encefalina é seletiva para recetores do tipo δ , a dinorfina para recetores do tipo κ e a endorfina possui alta afinidade para recetores do tipo δ e μ e baixa afinidade para recetores κ (Vitor *et al.*, 2008). Os três tipos encontram-se presentes nas fibras aferentes nocicetivas e nos neurónios de projeção no corno dorsal da medula, enquanto que os recetores μ e δ são mais comuns na substância cinzenta periaquedutal (Lemke, 2004).

A nível supraespinal, os péptidos opióides não só são responsáveis pela ativação das vias antinocicetivas descendentes, como já anteriormente referido, mas vão também contrariar a inibição mediada pelo GABA ao nível destas mesmas vias, isto é, promovem o fenómeno da desinibição. A nível da medula espinal os péptidos opióides exercem a sua ação pré-sinápticamente, inibindo a libertação de glutamato e de neuropéptidos, já anteriormente mencionados, pelas fibras aferentes primárias, e pós-sinápticamente, através da hiperpolarização dos neurónios de projeção, inibindo assim a sua ação (Lemke, 2004).

A norepinefrina e os recetores α -2 adrenérgicos também agem na modulação da informação nocicetiva quer a nível supraespinal, quer a nível da medula espinal (Lemke, 2004).

Ao nível dos neurónios aferentes primários, gânglios da raiz dorsal e cérebro, existem os recetores vanilóides, os quais quando estimulados induzem analgesia, através da ativação das vias antinocetivas descendentes (Vitor *et al.*, 2008).

3.5. Sensibilização do sistema nervoso

Se um estímulo nóxico for de magnitude significativa para ter como consequência uma lesão tissular substancial, poder-se-ão verificar alterações na resposta de um indivíduo ao estímulo doloroso, mesmo após este ter cessado. Esta premissa está na base dos conceitos de dor crónica, hiperalgesia e alodinia. De facto, alterações centrais e periféricas no processamento da informação ao nível do sistema nervoso central, podem ter como resultado uma situação em que há aumento da sensibilidade aos estímulos nóxicos, havendo uma resposta excessiva aos mesmos – hiperalgesia – ou um quadro em que há dor, mesmo na presença de estímulos inócuos – alodinia (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007).

As alterações ao nível da plasticidade neuronal, isto é, na capacidade do sistema nervoso de alterar, reorganizar e modificar a sua resposta perante diferentes estímulos ambientais (Lemke, 2004), são um ponto-chave no desenvolvimento de quadros de hipersensibilidade associados com dor inflamatória e neuropática. Esta hipersensibilidade tem origem tanto nos neurónios nociceptivos periféricos, como a nível central, na medula espinhal (Lamont, 2008).

A plasticidade do sistema nervoso central ocorre naturalmente como resposta às experiências que um indivíduo sofre ao longo da vida e é o mecanismo que está na base da sensibilização central (Shilo & Pascoe, 2014).

3.5.1. Sensibilização periférica

A sensibilização periférica ocorre como uma consequência direta de uma lesão tissular ou de estados inflamatórios. A lesão tissular vai originar inflamação, a qual tem como resultado alterações profundas nas terminações periféricas dos nociceptores (Lamont, 2008).

Uma lesão dos tecidos conduz à libertação de iões e mediadores inflamatórios das células afetadas, nomeadamente iões hidrogénio e potássio, bradicinina e serotonina, havendo uma chamada para o local da lesão de células inflamatórias, como os mastócitos e macrófagos, os quais libertam histamina e citocinas, respetivamente. A própria lesão da membrana celular conduz à ativação da via do ácido araquidónico, com subsequente produção de prostaglandinas e leucotrienos (Lemke, 2004).

Alguns mediadores inflamatórios têm a capacidade de ativar diretamente os nociceptores – como é o caso da bradicinina – enquanto que outros, como as prostaglandinas, têm a capacidade de provocar a sensibilização dos nociceptores tornando-os hiperresponsivos aos estímulos (Lamont, 2008). A estimulação de nociceptores conduz, por sua vez, à ativação das terminações nervosas nociceptivas, com consequente libertação de substância P e outros péptidos, levando à desgranulação de mastócitos, vasodilatação e edema, o que vai contribuir para a ativação progressiva de mais nociceptores, e assim sucessivamente. Este

processo de inflamação, causada através de mediadores inflamatórios libertados por terminações nervosas de neurónios, é designada de neurogénica (Lemke, 2004). As próprias terminações nervosas simpáticas também desempenham um papel na ativação e sensibilização de nociceptores através da libertação de norepinefrina e prostaglandinas. A resposta inflamatória produz assim uma “sopa” inflamatória de mediadores químicos, os quais atuam de forma sinérgica, tendo como resultado final a conversão de nociceptores, que em condições normais respondem a estímulos de elevada intensidade, em recetores que respondem a estímulos de baixo limiar de intensidade. A sensibilização periférica é, deste modo, caracterizada pela redução do limiar de ativação dos nociceptores periféricos, sendo a base de fenómenos como a alodinia (Lemke, 2004).

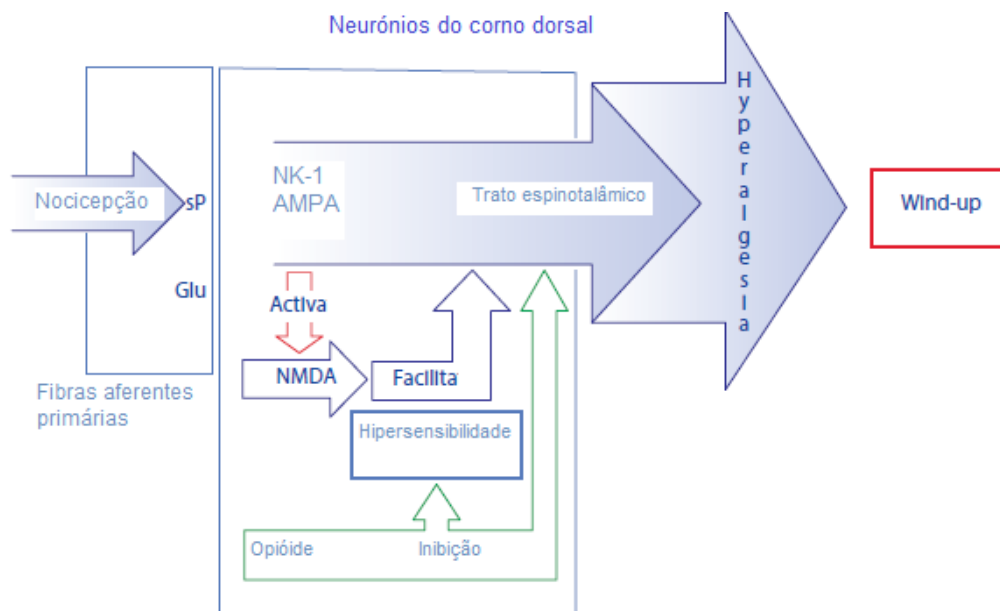
3.5.2. Sensibilização central

A sensibilização central ocorre ao nível do corno dorsal da medula (Shilo & Pascoe, 2014). De forma semelhante às terminações dos nociceptores, também os neurónios nociceptivos do corno dorsal da medula podem tornar-se mais sensíveis e hiperresponsivos (Lamont, 2008). A sensibilização central ocorre como consequência indireta de trauma tissular e inflamação, sendo resultado, em grande parte, do desenvolvimento da sensibilização periférica (Lemke, 2004). Inicialmente a sensibilização central é dependente da informação nociceptiva que chega à medula espinhal. Posteriormente, devido a alterações da transcrição celular, a sensibilização central continua mesmo após o estímulo inicial ter cessado. Os neurónios do corno dorsal da medula começam a tornar-se hiperresponsivos, observando-se respostas exageradas a estímulos nódicos, mesmo de baixa intensidade, estando este processo na base do fenómeno da hiperalgesia. Por sua vez, as fibras aferentes primárias de baixo limiar A β , que em circunstâncias normais não respondem a estímulos nódicos, são recrutadas, passando também elas a contribuir para a resposta aos estímulos dolorosos. Isto implica que estímulos inócuos, normais, tais como o tato, passam a desencadear respostas dolorosas, sendo este processo designado de alodinia, como já anteriormente referido (Lamont, 2008). A reorganização estrutural no corno dorsal da medula, e as suas sequelas funcionais, podem persistir muito após a lesão inicial ter cessado sendo indicativo de alterações permanentes no processamento das informações dolorosas ao nível do corno dorsal da medula (Shilo & Pascoe, 2014).

Regra geral, muitos dos fenómenos que conduzem à sensibilização central são semelhantes aos que originam a sensibilização periférica (Lamont, 2008). A estimulação repetida dos nociceptores periféricos conduz à libertação contínua de glutamato e neuropéptidos por parte das fibras aferentes (Lemke, 2004). Isto tem como resultado a ativação ininterrupta, ao nível dos neurónios de projeção no corno dorsal da medula, dos recetores AMPA e dos recetores para neurocinina, conduzindo a uma despolarização celular progressiva, com consequente ativação de outros recetores de glutamato, como os recetores NMDA (Lemke, 2004). Estes recetores são amplamente expressos no corno dorsal da medula, encontrando-se

normalmente bloqueados por iões magnésio, sendo necessária a remoção deste bloqueio, bem como a ligação de glutamato, para que haja ativação dos recetores (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). Um aumento do fluxo de informação recebida no corno dorsal da medula, proveniente das fibras aferentes hiperexcitadas, remove este bloqueio, resultando na abertura do canal e influxo de iões sódio e cálcio, os quais conduzem à ativação de cascatas intracelulares (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). Estas alterações conduzem a um aumento da excitabilidade dos neurónios de projeção no corno dorsal da medula (Lemke, 2004). Este processo, que inclui a ativação de recetores NMDA e o aumento da excitabilidade de neurónios de projeção, é designado de *wind-up*, sendo o *trigger* do fenómeno de sensibilização central (Lemke, 2004) (Figura 6). O facto dos nociceptores se tornarem hiperresponsivos em resposta a estímulos vai ter consequências a longo prazo nos neurónios de projeção, levando à expansão da área dos seus recetores, tornando-se maiores, havendo diminuição do seu limiar de ativação. A sensibilização central é assim caracterizada por um aumento na excitabilidade dos neurónios de projeção, expansão da área dos seus recetores e resposta exagerada a estímulos nóxicos, mas também a estímulos inócuos (Lemke, 2004).

Figura 6 - Fenómeno de *wind-up*. sP = Substância P; Glu = Glutamato; NK-1 = Neurocinina 1; AMPA = α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; NMDA= N-metil-D-aspartato (Adaptado de Fox, 2014).



As células da glia podem também desempenhar um papel na origem e manutenção de estados de dor patológica, com a ativação destas células a ser observada no corno dorsal da medula após lesão num nervo periférico (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). A ativação de células da glia ocorre secundariamente a uma lesão ou inflamação de um nervo, o qual tem como resultado a produção de inúmeros mediadores inflamatórios, tais como a IL 1- β , TNF-

α e a IL-6. Estas citocinas são libertadas na circulação sistémica, contribuem para o desenvolvimento e manutenção do processo de sensibilização central e induzem uma resposta conhecida como resposta de fase aguda (Paltrinieri, 2007; Lamont, 2008).

3.6. Resposta de Fase Aguda

A resposta de fase aguda consiste numa reação sistémica complexa a qual que se estabelece pouco após uma lesão tissular, ocorrendo em resposta a processos inflamatórios, de cariz agudo ou crónico, atribuíveis a causas infecciosas, imunomediadas, neoplásicas, traumáticas ou cirúrgicas (Kann, Seddon, Henning, & Meers, 2012), cujo objetivo é o restabelecimento rápido e eficaz da homeostase (Cerón, Eckersall, & Martínez-Subiela, 2005). Um dos principais aspetos da resposta de fase aguda é a modulação da síntese de proteínas pelos hepatócitos. Como consequência, a concentração de algumas proteínas plasmáticas, designadas de proteínas de fase aguda, aumenta até mais de 25% do seu valor basal (Paltrinieri, 2007). Estas proteínas são biomarcadores quantitativos, indicadores altamente sensíveis de fenómenos inflamatórios, podendo ser utilizadas como ferramentas de diagnóstico, prognóstico e monitorização de resposta às terapêuticas instituídas. Têm, contudo, a desvantagem de serem pouco específicas, havendo variações entre as diferentes espécies (Eckersall & Bell, 2010). A título de exemplo, a amilóide sérica A é uma das principais proteínas de fase aguda em gatos (Tamamoto *et al.*, 2013), enquanto que em cães tem maior relevância a proteína C reativa (Eckersall & Bell, 2010).

3.6.1. Proteínas de Fase Aguda

A grande maioria das proteínas de fase aguda é positiva, isto porque a sua concentração no sangue aumenta durante a inflamação. Contudo, existem também proteínas de fase aguda negativas, isto é, aquelas cuja concentração diminui no sangue, como por exemplo, a albumina. A albumina é a proteína mais abundante no sangue, sendo necessário um grande número de aminoácidos para a sua síntese. Durante a resposta de fase aguda, há uma diminuição na síntese de albumina, o que aumenta a quantidade de aminoácidos disponíveis para produção de proteínas de fase aguda positivas (Paltrinieri, 2007).

As proteínas positivas podem ser classificadas de acordo com a magnitude e duração das suas respostas a um estímulo (Kann *et al.*, 2012). Podem assim demonstrar uma resposta exuberante (as proteínas de fase aguda *major*), na qual se verificam aumentos destas proteínas de 10 a 100 vezes, ocorrendo o pico da sua concentração entre as 24 e as 48 horas após o estímulo, decrescendo depois deste período muito rapidamente. São exemplos destas proteínas a proteína C reativa e a amilóide sérica A. Existem ainda proteínas de fase aguda com uma resposta moderada (proteínas de fase aguda moderadas) observando-se aumentos da concentração das mesmas na ordem de apenas 2 a 10 vezes, ocorrendo o pico da sua concentração 2 a 3 dias após o estímulo, sendo exemplos a haptoglobina e a α -globulinas (Eckersall & Bell, 2010; Kann *et al.*, 2012).

Em Medicina Humana a medição das concentrações das proteínas de fase aguda tem um papel relevante na tomada de decisões clínicas, sendo um importante marcador de diagnóstico (Paltrinieri, 2007). Contudo, a medição de proteínas de fase aguda em Medicina Veterinária não se encontra ainda muito difundida (Kann *et al.*, 2012).

Existem menos estudos e pesquisas sobre a resposta das proteínas de fase aguda em felídeos comparativamente a canídeos, mas em combinação com outras ferramentas de diagnóstico, como a avaliação dos sinais clínicos e a realização de análises sanguíneas, as proteínas de fase aguda mostram utilidade no diagnóstico, manejo e prognóstico de afeções em felinos, como por exemplo a peritonite infecciosa felina (Eckersall & Bell, 2010; Kann *et al.*, 2012). Além da sua utilidade na monitorização de processos inflamatórios com finalidade de diagnóstico e prognóstico, as proteínas de fase aguda mostram também ser importantes na avaliação de outro tipo de condições como doenças metabólicas e stress (Murata, Shimada, & Yoshioka, 2004). Gómez-Laguna, Salguero, Pallarés, & Rodríguez-Gómez (2010) consideram no seu trabalho que, uma vez que o stress afeta a homeostasia dos animais, o que pode desencadear uma resposta inflamatória, as proteínas de fase aguda poderão ser um parâmetro útil na avaliação do bem-estar animal, podendo elevações na sua concentração serem indicadoras de stress, antes mesmo de se detetarem alterações comportamentais. Os mesmos autores descrevem aumentos das proteínas de fase aguda em vitelos em resposta ao stress.

A produção e resposta das diferentes proteínas de fase aguda depende da espécie animal. Regra geral, entre as proteínas de fase aguda *major* amilóide sérica A e proteína C reativa, considera-se que só uma é preponderante e mais reativa para uma determinada espécie. Devido aos diferentes tempos de elevação das várias proteínas de fase aguda nos fenómenos inflamatórios, o perfil de medição de proteínas de fase aguda deverá incluir a avaliação de pelo menos uma proteína *major* e uma proteína moderada (Kann *et al.*, 2012; Kum, Voyvoda & Sekkin, 2013). Para a espécie felina, apesar dos poucos estudos existentes, considera-se como mais específica a amilóide sérica A, enquanto a proteína C reativa não parece ser afetada por condições inflamatórias, sofrendo alterações mínimas (Kann *et al.*, 2012). Esta proteína é considerada um marcador útil em felinos, uma vez que é, nesta espécie, a proteína de fase aguda que mais rapidamente responde a uma variedade de condições de natureza inflamatória e infecciosa (Eckersall & Bell, 2010), tendo Tamamoto *et al.* (2013) concluído, numa análise retrospectiva, que a concentração da amilóide sérica A é um fator de prognóstico significativo em felinos

4. Avaliação da Dor Aguda

A dor aguda é consequência de uma lesão, procedimento médico ou cirúrgico, tendo um início abrupto e representa um fator de stress para os animais, sendo responsável por um aumento dos níveis de cortisol, o que pode atrasar a cicatrização de feridas e reduzir a

eficácia da resposta imunitária, podendo interferir com a recuperação dos doentes após uma intervenção cirúrgica. Por outro lado, o aumento da atividade nervosa simpática, associada a dor não controlada, pode resultar num aumento do metabolismo, anorexia, *ileus paralyticus*, entre outros. O sistema cardiovascular é também afetado resultando num aumento da frequência cardíaca, pressão arterial, arritmias e coagulopatias. Pode também conduzir a perda do apetite, automutilação e sensibilização do SNC. Torna-se deste modo claro que a avaliação da dor é fundamental na prática clínica, sendo o quarto sinal vital que deve ser monitorizado, após a temperatura, o pulso e a frequência respiratória (World Small Animal Veterinary Association [WSAVA], 2014), devendo todos os doentes hospitalizados ser avaliados relativamente ao seu grau de dor e em intervalos regulares durante o período do seu internamento (Waterman-Pearson, 1999; Shaffran, 2008). A frequência de avaliação da dor está dependente da afeção, pelo que para um doente que sofra de dor traumática ou pós-operatória, a avaliação da dor está recomendada pelo menos a cada duas horas (Hellyer *et al.*, 2007).

Apesar de todos os animais experienciarem dor, a sua expressão varia com a espécie e a idade, havendo também variação individual. As respostas dos indivíduos a estímulos dolorosos, bem como às diferentes terapêuticas instituídas, são únicas, refletindo uma variabilidade genética. O facto de por vezes não haver manifestações clínicas de dor não implica necessariamente que os doentes não a estejam a experienciar, pois é bastante comum os animais, sobretudo cães e gatos, esconderem os sinais de dor como mecanismo de proteção (Hellyer *et al.*, 2007).

Várias estratégias têm sido estudadas ao longo do tempo com o intuito de se descobrir uma forma objetiva de reconhecer e avaliar a dor aguda em animais. Estas incluem a observação de respostas comportamentais, fisiológicas e neuroendócrinas (Viñuela-Fernandéz *et al.*, 2007). Alterações de parâmetros fisiológicos, como a frequência cardíaca, respiratória, a pressão arterial e a dilatação pupilar, não estão muitas vezes apenas correlacionadas com a experiência dolorosa em si, sendo estes parâmetros influenciados por outros fatores, como ansiedade, stress, medo e administração de fármacos. Da mesma forma, parâmetros neuroendócrinos como alterações na concentração plasmática de β -endorfinas, catecolaminas e cortisol, apesar de relacionados com a dor, são também influenciados por outros fatores (WSAVA, 2014).

Apesar de mais súbtis e de difícil identificação, os sinais de dor relacionados com alterações comportamentais, como a diminuição do apetite, insónia, resistência à manipulação, posturas anormais, são os mais comuns e geralmente a primeira indicação de que o animal não se encontra confortável (Shaffran, 2008; Seksel, 2014). O primeiro passo consiste em compreender qual o comportamento normal de um animal, sendo essencial para identificar comportamentos anormais associados a dor, pelo que nesta etapa as informações fornecidas pelos donos se revestem da maior importância. As alterações de comportamento

devem ser identificadas segundo uma abordagem que considere o animal como um todo, bem como o ambiente que o rodeia (Hellyer *et al.*, 2007). Por exemplo, a presença ou ausência de outros animais, estar num ambiente familiar ou estranho, a introdução de estímulos novos, desempenham um papel determinante na demonstração de diferentes comportamentos por parte dos animais. Assim, o comportamento nunca deverá ser avaliado de forma isolada, mas sempre tendo em conta o contexto em que o animal se insere (Seksel, 2014). No que concerne o comportamento é ainda fundamental fazer-se uma distinção de sinais indicativos de medo dos sinais relacionados com dor, uma vez que ambos são muito semelhantes. O medo está relacionado com comportamentos específicos de fuga, de início repentino, e induz respostas ao nível do sistema nervoso simpático, nomeadamente a resposta de fuga ou luta. Há um aumento da frequência respiratória, tremores, suores e possibilidade dos animais defecarem ou urinarem. Os gatos, por exemplo, demonstram alterações na postura corporal para a sua própria proteção, nomeadamente o afastamento das orelhas, mantendo-as junto à cabeça, cabeça baixa e a cauda enrolada por baixo do corpo. Se um gato se sentir ameaçado poderá também procurar defender-se demonstrando agressividade (Seksel, 2014). Relativamente aos sinais de dor em felinos, os observados com maior frequência encontram-se listados na tabela 1, sendo muitos destes utilizados como indicadores de dor na prática clínica, por serem facilmente reconhecíveis e mensuráveis.

Tabela 1 - Sinais clínicos de dor mais comumente observados em gatos (Adaptado de Seksel, 2014).

Resposta de fuga/evitar
Resposta de luta/agressividade
Menor tolerância à manipulação
Inquietação/agitação
Letargia/relutância em mover-se
Alterações da postura (cifose e cabeça baixa)
Olhos semicerrados
Vocalização (incluindo ronronar)
Alterações da frequência respiratória/cardíaca
Diminuição do apetite
Diminuição da interação e interesse pelo meio

As alterações comportamentais associadas com dor aguda em gatos incluem diminuição da atividade, perda de apetite, letargia, vocalização, como rosnar ou bufar, lamber excessivo de uma área específica do corpo, geralmente a área próxima a uma incisão cirúrgica, comportamento de proteção, deixar de realizar o *grooming*, agitar a cauda e agressividade.

Gatos com um elevado grau de dor geralmente estão letárgicos, imóveis e silenciosos, parecendo tensos e dissociados do ambiente (WSAVA, 2014).

Assim, atualmente, a melhor forma de avaliação de dor em animais é aquela que é feita de forma subjetiva, com base no seu comportamento (WSAVA, 2014). As escalas para avaliação de dor surgem desta forma como recursos úteis, não invasivos, para a avaliação de dor, sendo frequentemente usadas (Seksel, 2014). As descrições comportamentais utilizadas em muitas destas escalas estão fortemente direcionadas para cães, e, como tal, não devem ser utilizadas em gatos, uma vez que as respostas comportamentais dos felinos à dor é significativamente diferente da dos canídeos (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). Contudo, tem-se procurado criar escalas mais específicas para gatos, como a escala multidimensional composta, criada pela Universidade Estadual Paulista, a qual foi validada para a avaliação de dor aguda pós-cirúrgica em felinos, constituindo uma ferramenta útil na prática clínica (WSAVA, 2014).

4.1. Escalas para Avaliação de Dor

Apesar de não existir um método *gold standard* eficaz na avaliação de dor em gatos, recorre-se frequentemente à utilização de escalas para o efeito (Seksel, 2014), as quais podem ser subjetivas, unidimensionais e ainda multidimensionais. Independentemente da escala utilizada, a avaliação de dor em animais submetidos a uma intervenção cirúrgica deverá ser efetuada no período de recobro, a cada 15-30 minutos, e, posteriormente, em intervalos de hora a hora durante as primeiras 6 a 8 horas após a cirurgia. Após este período é recomendado avaliar a dor dos doentes em intervalos de 3 a 6 horas durante a hospitalização. Para que os resultados obtidos sejam consistentes, as avaliações deverão ser efetuadas pela mesma pessoa, sempre que possível. A avaliação contínua de um doente durante o período em que se encontra hospitalizado permite determinar se os protocolos analgésicos implementados estão a ser eficazes (Shaffran, 2008; WSAVA, 2014).

4.1.1. Escalas Subjetivas

O Sistema de Graduação Preditivo (SGP) é um sistema subjetivo que quantifica a dor, a qual pode ser ligeira, moderada ou grave, com base no tipo de procedimento cirúrgico e extensão da lesão tissular a que um doente é sujeito (Mich & Hellyer, 2009). Este sistema é simples, sendo muito útil no planeamento de protocolos analgésicos peri-operatórios. Todavia, não permite a avaliação individual de cada doente, nem a sua resposta à terapêutica instituída (Azevedo, 2009). Como resultado de particularidades de espécie, raça, temperamento e da própria variabilidade individual, um determinado doente poderá experienciar mais ou menos dor que o previsto para uma dada cirurgia (Mich & Hellyer, 2009).

4.1.2. Escalas Unidimensionais

Os métodos para avaliação de dor nos animais de companhia eram, até há pouco tempo, baseados em escalas feitas para Medicina Humana, como a Escala Descritiva Simples (EDS), a Escala Numérica e as Escalas Visuais Relativas (EVR). Estas escalas são instrumentos de medição de dor unidimensionais porque avaliam exclusivamente a intensidade da dor. Uma vez que foram desenvolvidas para avaliação de dor em seres humanos, e medem apenas um aspeto da dor, a sua intensidade, são inadequadas para uso em Medicina Veterinária (Azevedo, 2009; Brondani & Luna, 2012). Quando se recorre a estas escalas, a avaliação do observador pode, inadvertidamente, ser influenciada por fatores como a idade, o sexo e até mesmo a sua experiência clínica, introduzindo um certo grau de variabilidade entre observadores e limitando a eficácia da escala (WSAVA, 2014).

4.1.2.1. Escala Descritiva Simples (EDS)

A Escala Descritiva Simples classifica a dor segundo a sua intensidade, existindo quatro graus: indolor, dor leve, dor moderada e dor intensa. Cada grau é associado a um número, que corresponde à classificação de dor do doente. Esta escala tem como vantagem, relativamente ao Sistema de Graduação Preditivo, o facto de se basear na observação individual do doente e não na natureza do procedimento efetuado. Embora seja um método simples que permite avaliar a resposta dos doentes à terapêutica, podendo ser usado tanto em cães como gatos, é pouco sensível, podendo sobre ou subestimar o grau de dor. Para além disso, a avaliação pode ser tendenciosa, uma vez que há grande variabilidade entre observadores (Azevedo, 2009; Mich & Hellyer, 2009) (Anexo I).

4.1.2.2. Escala Numérica

As escalas numéricas constituem um método alternativo de avaliação. Com este sistema o clínico atribui valores arbitrários para a dor, numa tentativa de simplificar e organizar a avaliação. A escala numérica consiste numa escala numerada de 0 a 4, 5 ou 10, onde 0 representaria a ausência de dor e 10 a pior dor possível ou imaginável (Figura 7). Em Medicina Veterinária o valor “0”, relacionado com ausência de dor, é relativo, porque um zero absoluto indicativo de ausência de dor é impossível de ser confirmado, sendo esta escala pouco precisa (Azevedo, 2009; Brondani & Luna, 2012; White, 2014).

Figura 7 - Escala Numérica (Adaptado de Brondani & Luna, 2012)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ausência de dor					Pior dor imaginável					

4.1.2.3. Escala Visual Relativa (EVR)

A escala analógica visual consiste numa linha reta com 100 mm de comprimento, representativa da experiência dolorosa, em que o extremo esquerdo está marcado com o valor 0, correspondendo ao grau mínimo de dor, e o extremo direito está marcado com o valor 100, representando o grau máximo de dor (Figura 8). Foi desenhada para Medicina Humana, na qual é o próprio doente a desenhar uma linha na zona em que acha que está instalada a dor que sente nesse momento. Em Medicina Veterinária é o clínico quem marca na linha o local que melhor representa o nível de dor observado, evitando o uso de terminologia imprecisa. Tem as vantagens de avaliar a tendência geral da evolução da dor, podendo ser usada para verificar a resposta ao tratamento, e não ser específica para uma única espécie. No entanto, o seu carácter unidimensional, avaliando apenas um aspeto da experiência dolorosa, a intensidade da dor, constitui uma grande desvantagem, uma vez que a dor possui cariz multidimensional (Azevedo, 2009; Mich & Hellyer, 2009; White, 2014). Por outro lado, recorrendo-se a este método pode haver uma grande variabilidade entre observadores, como demonstra o estudo efetuado por Coutinho (2012), em que se encontraram diferenças estatisticamente significativas nas pontuações de dor obtidas por observadores com diferentes graus de experiência clínica. O mesmo estudo conclui que para a utilização desta escala é necessária experiência na avaliação de dor, e particularmente neste método (Coutinho, 2012). A eficácia desta escala pode ser melhorada se as perceções visuais relativamente ao aspeto e comportamento dos animais forem completamentadas com interação física (Cambridge, Tobias, Newberry & Sarkar, 2000).

Figura 8 - Escala Visual Relativa (Adaptado de Mich & Hellyer, 2009).



4.1.3. Escalas Multidimensionais Comportamentais

Os sistemas de pontuações que incluem observação e interação com os animais são considerados os mais fidedignos (Seksell, 2014). Nas escalas comportamentais multidimensionais incluem-se a Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM), a Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG), a Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado (EDAUC) e a mais recente, a Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos, da Universidade Estadual Paulista (UNESP-Botucatu) a qual foi utilizada no presente trabalho.

4.1.3.1. Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM)

Esta escala foi criada para a avaliação de dor pós-cirúrgica em canídeos, baseando-se em respostas comportamentais e fisiológicas (White, 2014). Inclui múltiplas descrições em seis categorias de parâmetros fisiológicos e comportamentais relacionados com dor,

nomeadamente, resposta à palpação, atividade, estado mental, postura e vocalização. O sistema de pontuação permite realçar o peso relativo de certos comportamentos, sendo a pontuação total mínima de dor obtida de 0 e a máxima total de 27 (Azevedo, comunicação pessoal, Fevereiro 2012). Este sistema obriga à realização de um exame mais sistemático e detalhado, tendo uma maior sensibilidade e especificidade que os sistemas anteriores uma vez que avalia múltiplos fatores. O facto de se basear em observações comportamentais também diminui a avaliação tendenciosa por parte do observador. Contudo, apesar de todas estas vantagens, pode não ser sensível o suficiente para detetar mudanças ligeiras no comportamento relacionadas com estados de dor, necessitando de um bom conhecimento, prévio à cirurgia, do comportamento normal do doente. Todavia, mesmo o comportamento do doente antes da intervenção cirúrgica poderá não ser o seu comportamento habitual, aquele que exhibe num ambiente confortável e familiar, pela simples razão de se encontrar em ambiente hospitalar. O facto de ter sido criada apenas para avaliação de cães e para o período pós-cirúrgico, desconhecendo-se a precisão para avaliação de dor noutras circunstâncias e noutros animais, constitui outra desvantagem deste sistema (Azevedo, 2009; Mich & Hellyer 2009) (Anexo I).

4.1.3.2. Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG)

Esta escala foi desenvolvida e validada para avaliação de dor aguda em canídeos em ambiente hospitalar, sendo baseada na avaliação de comportamentos de dor (WSAVA, 2014). As expressões usadas para descrever comportamentos indicativos de dor são descritas de uma forma específica. Esta escala conta com trinta descrições agrupadas em seis categorias comportamentais. Dentro de cada categoria as descrições surgem de forma crescente, de acordo com a sua relação com a intensidade de dor, resultando a pontuação final da soma de todas as categorias, variando de 0 a 24, ou 20, caso não seja possível avaliar a mobilidade (White, 2014). O facto de se obterem pontuações que indicam a necessidade de intervenção analgésica constitui uma vantagem, estando aconselhada a implementação de analgesia para pontuações de 6 em 24 ou 5 em 20 (WSAVA, 2014; White, 2014). Esta escala evita interpretações e avaliações tendenciosas por parte do observador, pois este apenas tem a função de detetar a presença ou ausência de um comportamento (Coutinho, 2012). Tem maior precisão que o sistema preditivo, a EVR e a EDS. O facto de usar termos muito específicos diminui a incerteza, e, como não são utilizados parâmetros fisiológicos e tem cariz numérico, facilita o seu uso no seguimento terapêutico de um doente. Não obstante, e tal como a anterior, foi desenhada apenas para canídeos, o que representa uma desvantagem, assim como o facto de não ter em conta o temperamento do animal nem tampouco o efeito residual dos fármacos anestésicos (Mich & Hellyer, 2009; Azevedo, comunicação pessoal, Fevereiro 2012) (Anexo I).

4.1.3.3. Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado

Esta escala é uma escala de dor modificada e deriva da de Melbourne, da de Glasgow e da Escala Descritiva Simples. É mais prática, tendo um componente inicial de observação do doente, feito à distância, e, posteriormente, uma parte interativa, na qual se avalia o doente como um todo, verificando-se a reação à palpação, a tensão muscular, a temperatura e a resposta à interação (Mich & Hellyer, 2009). Esta escala tem representações de animais com vários níveis de dor e como um todo, permitindo, deste modo, que o observador não se foque apenas na zona da lesão (Azevedo, comunicação pessoal, Fevereiro 2012). Este sistema usa uma escala numérica, de 0 a 4, associada a uma escala de cores, a qual funciona como um auxiliar visual para a progressão da intensidade de dor ao longo dos 5 pontos (Mich & Hellyer, 2009). A escala usa descrições específicas, o que diminui a variabilidade entre observadores, e pode ser usada para avaliação de dor em canídeos e felídeos, tendo sido a primeira escala multidimensional composta a ser criada para gatos. Além destas vantagens, esta escala inclui a tensão corporal como um indicador de dor, parâmetro que não é objeto de avaliação nas escalas referidas anteriormente. A principal desvantagem reside no facto do seu uso ser limitado apenas para a avaliação de dor aguda e a falta de validação para estudos clínicos, comparativamente com as escalas anteriores (Azevedo, 2009; Mich & Hellyer, 2009) (Anexo I).

4.1.3.4. Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos

Perante a percepção de que a dificuldade na avaliação de dor em gatos era uma das principais razões para uma menor utilização de analgésicos nesta espécie, tornou-se fulcral a elaboração de instrumentos que permitissem avaliar a dor em felídeos, pelo que nos últimos anos o reconhecimento, avaliação e tratamento de dor em gatos tem recebido atenção crescente. Foi neste contexto que surgiu a Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos, a qual apresenta um critério numérico indicativo de necessidade de intervenção analgésica, o que reforça ainda mais a vantagem da utilização da mesma na prática clínica e também em ensaios clínicos (Brondani *et al.*, 2012). Esta foi a escala utilizada no presente trabalho, pelo que será de seguida descrita mais detalhadamente.

Esta escala apresenta dez itens: a postura, conforto, atividade, atitude, mistura de comportamentos, reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdómen/flanco, valores de pressão arterial, apetite e vocalização. Cada item da escala é constituído por quatro níveis pontuados de 0 a 3, no qual “0” representa a normalidade e “3” a alteração mais pronunciada. Os comportamentos a ser observados em cada nível descritivo encontram-se explicados detalhadamente na escala, assim como as diretrizes para a sua avaliação. Os itens encontram-se agrupados numa de quatro subescalas:

alteração psicomotora, proteção da área dolorosa, variáveis fisiológicas e expressão vocal da dor (Brondani *et al.*, 2013).

A estrutura multidimensional desta escala permite que cada aspeto seja avaliado independentemente dos demais. Permite ainda que na presença de alguma dificuldade técnica na avaliação de parâmetros de uma determinada subescala, esta possa ser omitida. A pontuação total da escala, a qual reflete a avaliação global da intensidade da dor, é calculada a partir do somatório da pontuação atribuída em cada item e varia de 0, que corresponde à ausência de dor arbitrária, até 30 pontos, correspondendo à situação de dor máxima. As pontuações obtidas permitem classificar a dor em leve (0 – 8 pontos), moderada (9 – 21 pontos) e intensa (22 – 30 pontos). A intervenção analgésica deve obrigatoriamente ser instituída no caso da pontuação ser igual ou superior a 8 pontos. Contudo, o anteriormente enunciado não implica que não se faça intervenção analgésica para pontuações inferiores a 7, caso o clínico responsável considere que tal é necessário (Brondani *et al.*, 2012; Brondani *et al.*, 2013).

O facto desta escala ser numérica facilita o seu uso no seguimento terapêutico de um doente, e, por se basear em observações comportamentais, diminui a avaliação e interpretação tendenciosas por parte dos observadores. Apesar destas vantagens tem a desvantagem de não ter em conta o temperamento de cada animal (Azevedo, comunicação pessoal, Fevereiro 2012). Deste modo, um bom conhecimento do comportamento normal do gato previamente à intervenção cirúrgica é de importância máxima, pois permite detetar alterações e o desenvolvimento de novos comportamentos. Os gatos deverão ser observados inicialmente à distância, não devendo, caso estejam a descansar, ser acordados para avaliar o seu grau de dor. Os gatos que após uma intervenção cirúrgica demonstram comportamentos, posturas e movimentos normais são gatos que se encontram confortáveis, como resultado de uma terapêutica analgésica eficaz (WSAVA, 2014) (Anexo I).

5. Terapêutica da Dor

O objetivo na terapêutica da dor é aboli-la, ou, pelo menos, reduzi-la ao mínimo possível (WSAVA, 2014).

O nível de dor pode ser previsto conforme a intervenção cirúrgica a realizar. Por regra, quanto maior a extensão da lesão dos tecidos, maior o nível de dor, pois a lesão tissular liberta citocinas inflamatórias, sendo o grau de dor diretamente proporcional aos níveis de citocinas em circulação (Hellyer *et al.*, 2007). Para otimização do tratamento da dor, e também da segurança anestésica, poder-se-á utilizar uma abordagem analgésica com recurso à administração no período pré-operatório de diferentes fármacos, ou seja, antes do estímulo doloroso ocorrer. Esta abordagem é baseada na premissa de que reduzindo a magnitude da informação nocicetiva que chega à medula espinhal, os fenómenos de

sensibilização periférica e central são inibidos e, por conseguinte, também a dor no período pós-operatório e os fenómenos de hiperalgesia (WSAVA, 2014).

Além da abordagem farmacológica pode-se também recorrer a métodos não farmacológicos como terapêutica adjuvante para um manejo da dor mais eficiente (Hellyer *et al.*, 2007). Contudo, estes métodos não serão extensamente tratados neste trabalho, uma vez que não se enquadram no objetivo do mesmo.

5.1. Terapêutica farmacológica

A escolha e uso de fármacos é baseada inicialmente numa avaliação do doente que inclui o exame físico do mesmo, a avaliação da sua história pregressa, da existência de condições de saúde subjacentes e o resultado de exames complementares de diagnóstico (Hellyer *et al.*, 2007). Posteriormente, a terapêutica a instituir dependerá da causa de dor, da gravidade e duração da mesma. Os conhecimentos de farmacocinética e farmacodinamia nas diferentes espécies são fatores em ter em consideração, pois parâmetros como a idade e raça do animal poderão influenciar a eficácia dos fármacos escolhidos (WSAVA, 2014). Por exemplo, fármacos que necessitem de glucoronoconjugação hepática não apresentam um bom perfil de segurança em gatos, pois devido a mutações genéticas esta espécie possui menor número de isoformas da enzima uridina 5'difosfo-glucoronil-transferase (UDP glucoronil-transferase) a qual é a responsável pelo processo de glucoroconjugação, importante na fase II da metabolização hepática. Isto acarreta consequências a nível clínico, pois os efeitos secundários dos fármacos podem ocorrer com mais frequência se as doses e os intervalos entre doses não forem corretamente ajustados, e a administração de pró-fármacos nesta espécie poderá ser menos eficaz (Robertson, 2008).

No planeamento de uma estratégia analgésica eficaz dever-se-á recorrer a uma abordagem multimodal, isto é, que incorpore fármacos de diferentes classes, tirando vantagem dos diferentes modos e locais de ação de cada um. Desta forma, poder-se-ão minimizar as doses de cada analgésico, reduzindo a potencial ocorrência de efeitos secundários, providenciando uma melhor analgesia (Hellyer *et al.*, 2007; WSAVA, 2014).

Em Medicina Veterinária, por norma, utilizam-se na analgesia fármacos pertencentes à classe dos opióides, anti-inflamatórios não esteróides, anestésicos locais, agonistas α_2 -adrenérgicos, entre outros adjuvantes. Uma vez que o objeto de estudo da presente dissertação são os fármacos opióides, esta classe de fármacos será abordada de seguida com maior detalhe.

5.1.1. Opióides

O termo opióide refere-se a todas as substâncias que têm a capacidade de se ligar a recetores opióides, produzindo analgesia sem perda de proprioceção ou consciência. Os opióides são muito eficazes no tratamento de dor moderada a grave, dependendo a sua

ação analgésica da dose, da via de administração e da espécie a que são administrados, e são comumente classificados em quatro categorias: agonistas totais, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas, constituindo atualmente a classe de fármacos mais eficaz no controlo da dor aguda pós-operatória (Wagner, 2009; Duke-Novakovski, 2014; WSAVA, 2014). Estes fármacos têm elevada eficácia, sendo bastante seguros nas doses recomendadas. A sua segurança advém, além das características dos fármacos, também do facto da sua ação poder ser revertida através de opióides antagonistas específicos (Robertson, 2008). Contudo, alguns fármacos deste grupo exibem um efeito *plateau*, em que doses crescentes do fármaco além de não conduzirem a uma maior ação analgésica, aumentam os efeitos secundários (WSAVA, 2014).

Estes fármacos são geralmente metabolizados por via hepática, através do sistema enzimático microsomal, sendo os metabolitos eliminados por excreção biliar ou renal (Duke-Novakovski, 2014).

Os opióides são muitas vezes mencionados em termos da sua potência e eficácia, sendo importante distinguir ambos os conceitos. A potência diz respeito à concentração do fármaco necessária para obter metade da resposta biológica máxima. Por exemplo, a buprenorfina é mais potente que a morfina ou a metadona. A eficácia refere-se ao efeito biológico máximo possível que o fármaco atinge após a ligação ao seu recetor, ou seja, é o efeito analgésico máximo que um determinado fármaco pode conferir. A metadona ou a morfina são agentes analgésicos mais eficazes que a buprenorfina, ainda que sejam menos potentes (Murrell, 2011).

5.1.1.1. Recetores opióides

Tradicionalmente pensava-se que os recetores opióides se encontravam apenas no SNC. Todavia, verifica-se que os opióides podem ter também ação local, a nível periférico, atribuindo-se os efeitos analgésicos periféricos dos opióides à possível ativação de recetores localizados nas fibras aferentes primárias. Os fenómenos inflamatórios são responsáveis pela expressão de recetores opióides ao nível das fibras aferentes primárias. A ativação destes recetores por esta classe de fármacos resulta na diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios, providenciando assim a sua ação analgésica (Wagner, 2009; Duke-Novakovski, 2014).

Os recetores opióides são classificados em μ , κ , δ e recetores para nocicetina, fazendo-se ainda a distinção dos primeiros em subtipos, os quais variam com a sua localização (Azevedo, 2009; Wagner, 2009). Relativamente aos últimos, ainda se desconhece em concreto a sua função, pensando-se que tenham efeito antinocicetivo a nível da medula espinhal (Duke-Novakovski, 2014).

O sistema de recetores opióides é responsável por regular o apetite, a termoregulação, respostas ao stress, a respiração e ainda as sensações dolorosas (Duke-Novakovski, 2014). Os recetores μ estão, sobretudo, envolvidos na analgesia a nível medular, na *substantia*

gelatinosa da medula, e supraespinhal, sendo divididos em μ -1, μ -2, μ -3, embora existam mais subtipos destes recetores. Especula-se que a ativação dos recetores μ -1 produza analgesia profunda, enquanto que a estimulação de recetores μ -2 resulte em depressão respiratória, efeitos vagais, como bradicardia, e ainda dependência física. A sedação é também um dos efeitos da ativação dos recetores μ , sendo de grande utilidade para efetuar pré-medicações anestésicas ou providenciar sedação pós-cirúrgica (Wagner, 2009).

Os recetores κ são responsáveis pela analgesia a nível espinhal, resultando a ativação destes recetores numa sedação ligeira e miose, causando menor depressão respiratória e bradicardia que a ativação dos recetores μ . Contudo, a sua ativação pode ser responsável por fenómenos de disforia e diurése. Os fármacos agonistas dos recetores κ estão reservados geralmente para situações de dor ligeira a moderada, não sendo tão eficazes como os agonistas dos recetores μ no controlo de formas de dor intensa (Duke-Novakovski, 2014). Os recetores δ podem modular a atividade dos recetores opióides μ , mas em Medicina Veterinária não são conhecidos agonistas específicos para os recetores δ (Duke-Novakovski, 2014).

Como já mencionado, e tendo em consideração a sua especificidade para os diferentes recetores, os fármacos são classificados em agonistas totais, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas. Os opióides agonistas totais estimulam um ou mais tipos de recetores, por exemplo, os recetores μ e κ , causando efeitos como analgesia ou depressão respiratória, resultando o aumento da dose num aumento do efeito analgésico (Wagner, 2009; Duke-Novakovski, 2014). Um opióide é considerado um agonista parcial quando a sua ligação a um determinado recetor causa um efeito menos pronunciado do que aquele verificado com um agonista total (Wagner, 2009). Os agonistas-antagonistas ligam-se a mais do que um recetor, tendo atividade mista, isto é, causam efeito num dos recetores, não tendo efeito ou causando efeito menos pronunciado noutro (Wagner, 2009). Os antagonistas não possuem atividade intrínseca, mas bloqueiam os recetores μ e κ , evitando por competição que os agonistas se liguem a esses recetores (Duke-Novakovski, 2014).

5.1.1.2. Mecanismo de ação

A ligação dos fármacos opióides a recetores resulta em vários fenómenos, como a hiperpolarização neuronal mediada por canais de potássio, a atenuação de influxo de cálcio através dos canais de cálcio dependentes de voltagem, e a redução da disponibilidade da adenosina monofosfato cíclica, resultando na redução da atividade dos nociceptores (Fox, 2014). A nível pré-sináptico a ligação dos opióides aos recetores vai ter como resultado a inibição da abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, o que vai conduzir, a partir das fibras aferentes primárias, à diminuição da libertação na medula espinhal de neurotransmissores excitatórios, como a substância P, inibindo desta forma a transmissão de estímulos dolorosos. A nível pós-sináptico, a ligação de opióides aos recetores μ e δ vai induzir a hiperpolarização dos neurónios de projeção da medula espinhal, através da

abertura dos canais de potássio, inibindo assim as vias nociceptivas ascendentes (Lamont & Mathews, 2007; WSAVA, 2014; Fox, 2014).

5.1.1.3. Efeitos Secundários

Apesar de amplamente utilizados no manejo da dor estes fármacos possuem efeitos secundários, alguns dos quais podem ser desejáveis, como é exemplo a sedação, útil no período pré-cirúrgico (Duke-Novakovski, 2014).

5.1.1.3.1. Sistema Nervoso Central

A sedação que advém da administração de opióides é considerada uma vantagem quando um opióide é utilizado como pré-anestésico ou no período pós-cirúrgico imediato, quando o repouso é fundamental. Este efeito poderá ser indesejável quando interfere com o retorno do doente ao seu comportamento normal (Wagner, 2009). Apesar da sedação ser o resultado típico da administração de opióides, também se podem observar estados de euforia ou disforia. Sabe-se que a estimulação dos recetores opióides κ é responsável pelos estados de disforia na maioria das espécies (Duke-Novakovski, 2014). Existe uma grande variabilidade entre espécies e entre indivíduos, apresentando-se os gatos, cavalos e algumas raças de cães, como os Huskies, mais suscetíveis aos estados de disforia (Wagner, 2009). Nos cães a disforia manifesta-se por grande agitação, excessiva vocalização e desorientação. Por sua vez, os gatos demonstram medo, comportamentos alucinatórios, estando agitados, vocalizando, podendo mesmo respirar de boca aberta (Duke-Novakovski, 2014). O recurso a doses mais baixas de opióides pode minimizar a ocorrência destes estados de disforia nos animais susceptíveis. É fulcral perceber se um animal agitado se encontra disfórico ou com dor, pois o tratamento para cada uma destas situações terá que ser diferenciado (Wagner, 2009).

5.1.1.3.2. Centro termorregulador

Os opióides atuam no centro da termorregulação, situado no hipotálamo, com efeitos clinicamente observáveis (Duke-Novakovski, 2014). Em gatos foram observados estados hipertermia, sobretudo após a administração de hidromorfona (Robertson, 2008). Parte deste aumento de temperatura corporal é explicado pelo aumento da atividade muscular associada à excitação, efeito que também se pode observar após a administração de opióides nesta espécie (Lamont & Mathews, 2007). Um estudo conduzido por Posner, Pavuk, Rokshar, Carter, & Levine (2010) concluiu que todos os agonistas totais e parciais dos recetores μ podem provocar aumentos ligeiros a moderados na temperatura corporal, não aparentando ser dependentes da dose. A hipotermia em resposta à administração de opióides parece ser mais comum que a hipertermia, sobretudo quando estes são administrados no período peri-operatório em conjunto com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (Lamont & Mathews, 2007).

Outro efeito secundário que poderá ser observado é o arfar em cães, que resulta do efeito dos opióides ao nível do centro de termorregulação, o qual dá indicação a um animal normotérmico de que está quente, levando-o a arfar para dissipar o calor (Wagner, 2009).

5.1.1.3.3. Centro do vômito

Os agonistas dos recetores μ causam êmese através da estimulação direta dos recetores de dopamina ao nível da CTZ (*chemoreceptor trigger zone*). Relativamente a este efeito secundário, existe uma grande discrepância entre espécies. Os equinos, os lagomorfos e os ruminantes não vomitam após a administração de agonistas dos recetores μ , enquanto que em canídeos e felídeos há uma resposta emética, sendo os cães, aparentemente, mais sensíveis à êmese induzida pelos opióides (Duke-Novakovski, 2014). Contudo, a incidência de vômito e náusea aparenta estar relacionada com a via de administração e o grau de dor que os animais experienciam, verificando-se que geralmente os cães não vomitam quando os opióides são administrados por via endovenosa (Robertson, 2008). O recurso a fármacos antidopaminérgicos, previamente à administração de opióides, diminui a incidência do vômito. Existem também diferenças entre fármacos, verificando-se que a morfina e hidromorfona causam mais êmese comparativamente a outros fármacos desta classe, como a buprenorfina ou a metadona (Robertson, 2008; Duke-Novakovski, 2014;).

5.1.1.3.4. Centro da tosse

A depressão do reflexo da tosse é um dos efeitos secundários associados aos opióides, havendo alguns mais eficazes no seu efeito antitússico do que outros, como são exemplos a codeína, a hidrocodona e o butorfanol (Lamont & Mathews, 2007).

5.1.1.3.5. Oftalmológico

Os opióides estimulam o núcleo oculomotor, conduzindo a miose. Como regra, os opióides tendem a provocar miose nas espécies em que a administração dos mesmos causa efeitos sedativos, e midríase naquelas em que causa excitação a nível do SNC, devido à libertação de catecolaminas (Duke-Novakovski, 2014). Nos gatos, os opióides causam midríase pronunciada, o que poderá fazer com que vão de encontro a objetos (Robertson, 2008). Isto ocorre pois apesar de haver estimulação do núcleo oculomotor, o efeito miótico é mascarado pelo aumento de libertação de catecolaminas resultantes do efeito excitatório dos opióides, as quais produzem midríase (Lamont & Mathews, 2007).

5.1.1.3.6. Sistema respiratório

A depressão respiratória observada com a administração de opióides deve-se à diminuição da resposta do centro respiratório no tronco cerebral, à pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) (Azevedo, 2009). As doses analgésicas recomendadas dos opióides, utilizados isoladamente, não são passíveis de causar depressão respiratória clinicamente relevante. Contudo, quando estes são administrados em doses elevadas, ou em associação com fármacos sedativos ou anestésicos, há um maior risco dos animais desenvolverem depressão respiratória e hipercápnia (Wagner, 2009).

5.1.1.3.7.Sistema cardiovascular

Quando administrados nas doses analgésicas recomendadas a maioria dos opióides tem efeitos mínimos no *output* cardíaco, na frequência cardíaca e na pressão arterial (Lamont & Mathews, 2007). Todavia, podem causar bradicardia através da estimulação do núcleo vagal. O aumento do tônus vagal pode ser revertido com recurso a fármacos anticolinérgicos.

Alguns opióides, como a morfina e a meperidina, podem provocar a libertação de histamina, sobretudo após a sua administração rápida por via endovenosa, causando vasodilatação e hipotensão (Duke-Novakovski, 2014).

5.1.1.3.8.Trato gastrointestinal

Os efeitos gastrointestinais dos opióides são mediados pelos recetores μ e δ , localizados no plexo mesentérico do trato gastrointestinal. A estimulação destes recetores causa defecação nos cães e, ocasionalmente, nos gatos. Após o efeito inicial há uma diminuição da motilidade gastrointestinal, que pode conduzir a ileus e obstipação. Os casos de ileus agudo pós-operatório podem ser revertidos através da administração de agentes pró-cinéticos como a metoclopramida (Duke-Novakovski, 2014).

5.1.1.3.9.Trato urogenital

Os opióides podem causar retenção urinária, sobretudo quando administrados por via epidural, devido ao relaxamento do músculo detrusor e consequente aumento da capacidade vesical (Duke-Novakovski, 2014). O volume urinário pode também ser afetado pelos opióides. Enquanto os agonistas dos recetores μ tendem a causar oligúria, devido a um aumento da libertação da hormona antidiurética, os agonistas dos recetores κ produzem um efeito diurético, possivelmente pela inibição da secreção da hormona antidiurética (Lamont & Mathews, 2007).

5.1.1.4. Fármacos opióides

5.1.1.4.1.Agonistas totais

A maioria dos opióides clinicamente útil exerce a sua ação analgésica atuando como agonista total dos recetores μ . Apesar de alguns opióides atuarem como agonistas dos recetores κ , estes fármacos tendem a exercer alguma ação antagonista ou de agonista parcial nos recetores μ e/ou δ , não sendo por isso classificados como agonistas puros. Clinicamente, os agonistas totais dos recetores μ são analgésicos superiores e os fármacos de eleição em casos de dor moderada a grave (Lamont & Mathews, 2007). Os fármacos pertencentes a este grupo que se encontram descritos na bibliografia são a morfina, a hidromorfona, a oximorfona, a codeína e hidrocodona, a metadona, o fentanilo e seus derivados, como o remifentanilo, sufentanilo e alfentanilo (Duke-Novakovski, 2014). Contudo, uma abordagem aprofundada destes opióides não é objeto de estudo desta dissertação, fazendo-se de seguida referência apenas à morfina, ao fentanilo e à metadona.

5.1.1.4.1.1. Morfina

A morfina é o principal alcalóide derivado do ópio, constituindo o fármaco de referência na classe dos opióides, perante o qual todos os outros são comparados (Lamont & Mathews, 2007). Apesar do vasto leque de fármacos opióides disponíveis em Medicina Veterinária, a morfina continua a ser amplamente utilizada no alívio de dor moderada a grave, devido à sua elevada eficácia e baixo custo (Kukanich & Papich, 2009). Este agonista total atua nos recetores μ e também nos recetores κ e δ , sendo eficaz na maioria das espécies. Possui um tempo de ação de cerca de 3 horas, podendo ser administrado por via subcutânea, intramuscular, endovenosa, epidural ou até mesmo intra-articular, facto que sustenta a ideia da existência de recetores opióides periféricos (Gogny, 2006). A morfina é metabolizada a nível hepático, sendo convertida em duas formas: a morfina-3-glucoronido, a qual é o metabolito principal, porém farmacologicamente inativo, e no seu metabolito farmacologicamente ativo, a morfina-6-glucoronido. O metabolito ativo tem propriedades semelhantes às da morfina, contribuindo para a analgesia, enquanto a forma farmacologicamente inativa, apesar da pouca afinidade para os recetores μ , aparenta ser responsável pelos efeitos excitatórios verificados com a administração deste fármaco (Duke-Novakowski, 2014). Após administração intramuscular os gatos não produzem o metabolito ativo da morfina, a morfina-6-glucoronido, e, apenas 50% dos gatos é capaz de fazê-lo após administração endovenosa, sendo este fármaco, por este motivo, considerado menos eficaz nesta espécie (Wagner, 2009).

Comparativamente a outros agonistas sintéticos, a morfina é relativamente hidrofílica, passando a barreira hemato-encefálica, porém mais lentamente que o fentanilo ou a oximorfona, por exemplo, havendo um período de latência mais prolongado, mesmo após a administração endovenosa. O efeito de primeira passagem hepática é significativo após a administração por via oral, rondando a biodisponibilidade das preparações para administração oral apenas os 25%. Os principais metabolitos da morfina são eliminados por via renal, havendo apenas uma pequena quantidade de morfina que é eliminada na urina na sua forma inalterada (Lamont & Mathews, 2007).

Relativamente aos efeitos secundários anteriormente mencionados, é de referir que a morfina é bem tolerada em gatos, raramente produzindo excitação ao nível do SNC quando administrada nas doses terapêuticas recomendadas (Kukanich & Papich, 2009). Na prática clínica raramente se verifica a ocorrência de depressão respiratória, e a ação emética não é constante, dependendo da dose, da via de administração e do nível de dor do doente. É possível a ocorrência de episódios disfóricos em gatos aquando da administração de doses elevadas (Gogny, 2006).

5.1.1.4.1.2. Fentanilo

O fentanilo é um potente agonista dos receptores μ de curta duração, sendo o seu efeito analgésico cerca de 75 a 125 vezes superior ao da morfina (Robertson, 2008; Duke-Novavosky, 2014). A sua ação máxima ocorre cerca de 5 minutos durando apenas cerca de 30 minutos, após administração endovenosa (Lamont & Mathews, 2007; Wagner, 2009).

O fentanilo é altamente lipofílico, tendo uma ação e excreção mais rápidas comparativamente à morfina. Sofre efeito de primeira passagem pulmonar e é excretado a nível renal (Lamont & Mathews, 2007). Devido à sua curta duração de ação geralmente é administrado em sistemas de infusão contínua. A administração endovenosa pode ser efetuada intra-operatóriamente ou pós-operatóriamente, sendo também útil no manejo de dor não cirúrgica, como por exemplo, a associada a pancreatite (Lamont & Mathews, 2007). O fentanilo é geralmente bem tolerado em gatos, não causando efeitos cardiovasculares significativos (Kukanich & Papich, 2009) e quando utilizado de forma isolada, raramente é responsável por disforia nesta espécie (Robertson, 2008).

Os adesivos transdérmicos podem também ser utilizados no tratamento da dor aguda perioperatória em cães e gatos. Quando administrado em gatos por esta via, geralmente utilizam-se adesivos com a dose de 25 $\mu\text{g/h}$ (Kukanich & Papich, 2009). O início de ação do fentanilo administrado sob a forma destes adesivos é lento, fazendo-se os efeitos sentir em gatos, cerca de 6 a 12 horas após a colocação do adesivo, embora a ação analgésica possa durar 18 a 20 horas após a remoção do mesmo (Robertson, 2008; Kukanich & Papich, 2009).

5.1.1.4.1.3. Metadona

A metadona é um opióide sintético utilizado para providenciar analgesia em humanos, cães e gatos. É uma mistura com um átomo de carbono assimétrico resultando em dois isómeros, o D e o L. A sua ação analgésica é atribuída, sobretudo, ao isómero L, a *levo-metadona*, a qual se liga aos recetores μ , tendo para estes uma afinidade 10 a 15 vezes superior que a do isómero D. Este último exerce uma ação antagonista nos recetores NDMA (Bortolami, Murrell, & Slingsby, 2013). A ativação destes recetores é um ponto chave no desenvolvimento da sensibilização central após lesão tissular, a qual tem como consequência o fenómeno de hiperalgesia. Deste modo, os efeitos antagonistas da metadona ao nível dos recetores NDMA poderão constituir um benefício adicional na escolha deste opióide relativamente aos demais, uma vez que previne o desenvolvimento da sensibilização central (Murrell, 2011). A metadona atua inibindo a recaptção de serotonina e norepinefrina e promovendo o bloqueio dos recetores colinérgicos nicotínicos (Duke-Novakovski, 2014), sendo considerada um analgésico 1,5 vezes mais eficaz que a morfina (Murrell, 2011). Este fármaco tem ainda a vantagem, relativamente à morfina, de não provocar tolerância. Após a ativação dos recetores μ pelos fármacos agonistas, ocorre a dessensibilização dos recetores, resultando no desenvolvimento de tolerância aos opióides e

menor analgesia. Para reverter esta situação é necessário que ocorra a internalização dos recetores para o interior da célula. Ao contrário da morfina, a metadona causa uma dessensibilização rápida dos recetores μ . Contudo, dá-se a internalização citoplasmática do complexo opióide-recetor, sendo garantida a eficácia da analgesia, não se desenvolvendo tolerância (Murrell, 2011).

Em cães saudáveis a metadona apresenta um tempo de semi-vida de 3,9 horas (± 1 hora) após a administração endovenosa. Se a via de administração for subcutânea, o pico da concentração plasmática é atingido ao fim de 1,26 horas (± 1 hora), rondando a biodisponibilidade os 79% (Duke-Novakovski, 2014). O estudo conduzido por Bley, Neiger-Aeschbacher, Busato e Schatzmann (2004) demonstra que em gatos, a administração de metadona na dose de 0,6 mg/Kg, por via intramuscular, é bem tolerada quando administrada como agente pré-anestésico, sendo a dose de 0,5-0,6 mg/Kg eficaz no alívio de dor aguda pós-cirúrgica. Com base na farmacocinética e em observações clínicas, o intervalo entre doses sugerido para gatos é a cada 6-8 horas (Kukanich & Papich, 2009). De todos os agonistas totais a metadona é a que apresenta menor probabilidade para causar êmese (Wagner, 2009). De facto, em gatos, com a administração de metadona na dose de 0,5 mg/Kg, por via intramuscular, não se verifica a ocorrência de vômito ou excitação. Nesta espécie a metadona leva cerca de 15 minutos até se começar a fazer sentir os seus efeitos, durando o seu efeito, em média, 4 horas (Murrell, 2011).

Em cães, a biodisponibilidade da metadona por via oral é baixa, não se conseguindo atingir concentrações plasmáticas detetáveis em canídeos medicados por esta via (Kukanich & Papich, 2009). No entanto, o ambiente alcalino da mucosa oral dos gatos, aliado à elevada constante de acidez da metadona, torna provável que a metadona administrada por via oral transmucosa (OTM) tenha elevada biodisponibilidade nesta espécie, podendo esta via ser potencialmente útil no tratamento da dor em gatos. A via OTM possui algumas vantagens relativamente às vias endovenosa e intramuscular, nomeadamente o facto de ser simples, indolor e geralmente bem tolerada, permitindo que este fármaco seja rapidamente absorvido, minimizando o efeito de primeira passagem hepática (Ferreira, Rezende, Mama, & Aguiar, 2011).

5.1.1.4.2. Agonistas parciais e agonistas-antagonistas

Esta classe engloba diversos fármacos com diferentes perfis de ligação aos recetores opióides. Todos se ligam a recetores μ , contudo não desencadeiam uma resposta clínica máxima. O butorfanol e a nalbutamina são opióides classificados como agonistas-antagonistas, agindo como antagonistas competitivos dos recetores μ e agonistas nos recetores κ , exercendo deste modo a sua ação analgésica. Por sua vez, a buprenorfina é um antagonista dos recetores κ e agonista parcial dos recetores μ , pois apesar de se ligar aos recetores μ produz um efeito menos pronunciado que um agonista total (Lamont & Mathews, 2007; Fox, 2014).

Devido à sua afinidade particular para os recetores opióides, estes fármacos apresentam o chamado efeito *plateau*, em que doses crescentes do fármaco não produzem maior grau de analgesia (Lamont & Mathews, 2007; Robertson, 2008). Se por um lado este efeito *plateau* constitui uma vantagem no que concerne a ocorrência de efeitos adversos, reduzindo, por exemplo, o risco de ocorrência de depressão respiratória com o uso de doses mais elevadas, por outro representa também uma desvantagem, comprometendo a eficácia analgésica dos fármacos deste grupo (Lamont & Mathews, 2007).

5.1.1.4.2.1. Buprenorfina

A buprenorfina é um agonista parcial dos recetores μ , semi-sintético, que possui um início de ação que varia entre os 15 minutos após administração endovenosa, até os 30-60 minutos após administração pelas vias intramuscular, subcutânea e oral transmucosa (Giordano *et al.*, 2010). A analgesia providenciada por este opióide persiste entre 4 a 5 horas em gatos, encontrando-se na literatura dados que sugerem que poderá prolongar-se até 8 horas, apresentando propriedades analgésicas com reduzidos efeitos secundários (Kukanich & Papich, 2009; Wagner, 2009).

A buprenorfina é altamente lipofílica, ligando-se aos recetores μ com uma afinidade 1000 vezes superior à da morfina, não exercendo, contudo, uma resposta máxima. Devido à sua alta afinidade, torna-se mais difícil reverter a sua ação através de antagonistas opióides como a naloxona, comparativamente a outros opióides. O tempo de semi-vida de dissociação dos recetores μ é de cerca 166 minutos, daí a sua duração de ação prolongada (Lamont & Mathews, 2007; Duke-Novakovski, 2014). A buprenorfina é rapidamente absorvida após administração por via intramuscular em gatos, com um pico de concentração máxima de aproximadamente 3 minutos (Kukanich & Papich, 2009). Possui uma fraca afinidade para os recetores δ , exercendo efeitos antagonistas ao nível destes recetores. É também um antagonista dos recetores κ . A sua administração pode ser feita pelas via oral transmucosa, intramuscular, subcutânea e endovenosa, sendo esta última a via de eleição (Lamont & Mathews, 2007; Duke-Novakovski, 2014). Contudo, a via oral transmucosa parece ser bem tolerada em doentes felinos, tornando-se cada vez mais utilizada na prática clínica (Lamont & Mathews, 2007), sendo a sua biodisponibilidade após a administração por esta via de quase 100%. O pH alcalino da mucosa oral dos gatos (situando-se entre os 8 e 9) aumenta a absorção deste fármaco, o que pode explicar a maior eficácia desta via de administração em felinos comparativamente a outras espécies (Robertson, 2008). A via subcutânea não se encontra recomendada na terapêutica da dor em gatos. Num estudo realizado por Giordano *et al.* (2010) verificou-se que a administração subcutânea de buprenorfina em gatos submetidos a ovariectomia resultava em pontuações de dor superiores e maior incidência de falha terapêutica, comparativamente com as vias endovenosa e intramuscular.

Em cães e gatos a buprenorfina é mais frequentemente utilizada no período pós-operatório, no alívio de dor ligeira a moderada (Lamont & Mathews, 2007). Contudo, por ser apenas um agonista parcial, a buprenorfina poderá não fornecer analgesia adequada para estados de dor moderada a grave, resultantes, por exemplo, de procedimentos ortopédicos ou toracotomias (Wagner, 2009). Relativamente aos efeitos secundários em gatos, comparativamente aos fármacos opióides agonistas totais, a buprenorfina raramente causa vômito ou disforia, não estando associada com a ocorrência de hipertermia (Robertson, 2008; Kukanich & Papich, 2009).

5.1.1.4.2.2. Butorfanol

O butorfanol é um antagonista dos recetores μ , que exerce a sua ação analgésica através da sua atividade agonista nos recetores κ (Robertson, 2008).

O butorfanol deverá ser reservado para tratamento analgésico na dor ligeira a moderada, podendo providenciar alguma analgesia na dor visceral (Duke-Novakovski, 2014). O butorfanol aparenta ser um analgésico menos eficaz que a morfina e outros opióides agonistas totais dos recetores μ . A sua ação analgésica é de curta duração, ronda 30 a 90 minutos em cães e gatos, sendo necessárias administrações múltiplas para providenciar um plano analgésico eficaz. Este opióide não é a escolha mais indicada no alívio de dor somática, sendo razoável para dor visceral aguda, como por exemplo, em casos de cistite ou enterite (Robertson, 2008).

Este fármaco é utilizado geralmente em combinação com tranquilizantes ou sedativos para promover uma sedação mais segura, permitindo a indução anestésica ou a realização de procedimentos não invasivos. Pode ser administrado pelas vias subcutânea, intramuscular e endovenosa. Ao nível do sistema respiratório e cardiovascular verificam-se efeitos secundários reduzidos (Lamont & Mathews, 2007; Duke-Novakovski, 2014).

5.1.1.4.3. Antagonistas totais

Estes fármacos possuem elevada afinidade para os recetores opióides, mas pouca ou nenhuma atividade intrínseca. Substituem os opióides agonistas totais, ligando-se e ocupando os recetores, porém não os ativam. É importante ter em consideração que estes fármacos revertem rapidamente os efeitos clínicos induzidos pelos opióides agonistas totais, incluindo a analgesia, pelo que a administração dos mesmos deverá ser reservada para situações de emergência, tais como casos de sobredosagem ou depressão respiratória profunda. O seu uso habitual com o intuito de se reverter efeitos indesejáveis, como bradicardia secundária à administração de opióides ou sedação profunda, está contraindicado, podendo mesmo levar ao desenvolvimento de dor aguda intensa e ativação do sistema nervoso simpático. Fazem parte deste grupo de fármacos a naloxona, a naltrexona e o nalmeffene (Lamont & Mathews, 2007; Duke-Novakovski, 2014).

5.1.2. AINEs

Os AINEs são uma classe de fármacos com propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas (WSAVA, 2014) e são uma das principais ferramentas no combate à dor (Clarke-Price, 2014).

Estes fármacos são indicados para administração no período peri-operatório, bem como em qualquer estado de dor aguda ou crônica, em doentes oncológicos ou em casos de inflamação. Em situações de dor moderada a grave deverão ser incluídos como parte integrante de um protocolo multimodal (WSAVA, 2014). Como grupo de fármacos analgésicos, os AINEs têm menor margem de segurança que os opióides e os agonistas α_2 , pois não é possível reverter o seu efeito. Há um maior potencial de toxicidade em gatos devido à capacidade limitada que estes apresentam na metabolização hepática de fármacos, resultando, nesta espécie, numa duração de efeito mais prolongada, havendo potencial para ocorrer acumulação do fármaco (Robertson, 2008). Os AINEs exibem maior eficácia ao nível da dor somática comparativamente à dor visceral (Sousa, 2013).

A sua longa duração de ação, aliada à sua eficácia analgésica, tornam os AINEs ideais no tratamento de dor aguda e crônica. Contudo, devido ao risco elevado da ocorrência de efeitos secundários, a sua administração deverá ser monitorizada cuidadosamente (Lamont & Mathews 2007; Budsberg, 2009).

5.1.2.1. Mecanismo de ação

Os AINES atuam por inibição da produção de mediadores inflamatórios, sintetizados a partir da via do ácido araquidónico. O ácido araquidónico é um ácido gordo polinsaturado, produzido a partir da ação da enzima fosfolipase ao nível das membranas celulares, em resposta a lesão tissular ou libertação de mediadores inflamatórios. O ácido araquidónico deriva das membranas de diversos tipos de células, podendo ser oxidado por duas enzimas: as lipoxigenases (LOX), resultando na produção de leucotrienos, e as cicloxigenases (COX), resultando a sua oxidação na produção de prostaglandinas e tromboxanos (Papich, 2008; Clarke-Price, 2014). As cicloxigenases existem em duas formas principais: COX-1 e COX-2. Existe ainda um terceiro tipo, as COX-3, desconhecendo-se ainda o seu papel nos processos de dor, inflamação e febre (Clarke-Price, 2014). As COX-1 produzem um conjunto de prostaglandinas e tromboxanos envolvidos em processos fisiológicos de homeostase vascular, proteção gastrointestinal, coagulação, respostas imunes, entre outros, enquanto as COX-2 originam sobretudo prostaglandinas do tipo E_2 (PGE_2) e prostaciclina (WSAVA, 2014). As prostaglandinas, apesar de exercerem importantes funções constitutivas hemostáticas, gastrointestinais e renais, são também potentes mediadores inflamatórios, nomeadamente a PGE_2 , exercendo efeitos hiperalgésicos e promovendo a nociceção através da produção de outros mediadores, tais como as bradicininas. Os leucotrienos medeiam o processo inflamatório através do recrutamento de células inflamatórias (Clarke-Price, 2014). Os AINEs atuam inibindo a atividade das COX-1 e das COX-2, e, desta forma,

previnem a síntese das prostaglandinas. Os seus efeitos antinocicetivos são exercidos tanto a nível periférico como a nível central. Por sua vez a ação central dos AINEs ocorre tanto ao nível da medula espinhal, como a nível supraespinhal (Lamont & Mathews, 2007). No tronco cerebral estes fármacos induzem a antinociceção através da ativação das vias antinocicetivas descendentes, inibindo a transmissão de sinais de dor no corno dorsal da medula (WSAVA, 2014).

5.1.2.2. Efeitos secundários

Os efeitos adversos decorrentes da utilização dos AINEs podem ser graves, tendo uma janela terapêutica estreita. A toxicidade dos AINEs faz-se sentir geralmente a nível renal, hepático e gastrointestinal, podendo também afetar a coagulação, o sistema hematopoiético e músculo-esquelético (Clarke-Price, 2014). Os principais efeitos adversos relacionados com o uso destes fármacos dizem respeito à formação de úlceras gastrointestinais e alterações renais (Papich, 2008). Os gatos parecem ser uma espécie particularmente sensível para os efeitos secundários renais dos AINEs (Robertson, 2008). Geralmente, estes fazem-se sentir quando há alterações concomitantes do estado hígido, como, por exemplo, em situações de hipovolémia, hipotensão ou após a administração de fármacos que afetam a função renal (WSAVA, 2014). Deste modo, a administração de AINEs não se encontra indicada em doentes com doença renal pré-existente, insuficiência hepática, desidratados, hipotensos, com diagnóstico de coagulopatias ou com evidência de ulceração gástrica (Lamont & Mathews, 2007).

5.1.2.3. Fármacos

Existe um vasto leque de AINEs utilizados em Medicina Veterinária, sendo exemplos o carprofeno, o cetoprofeno, o naproxeno, a fenilbutazona, o meloxicam, o piroxicam, o ácido tolfenâmico, o firocoxib, o mavacoxib e o robenocoxib, entre outros (WSAVA, 2014).

5.1.3. Anestésicos Locais

As técnicas de anestesia local e regional têm sido cada vez mais aplicadas no manejo da dor em animais de companhia e animais de produção. Uma vez que estas técnicas são as únicas que produzem um bloqueio completo do estímulo nocicetivo periférico, são as mais eficazes na prevenção do desenvolvimento de sensibilização periférica do SNC e de dor maladaptativa (Lemke, 2014). Os anestésicos locais são fármacos que bloqueiam a condução do impulso nervoso ao nível das terminações nervosas (Mamma, 2009). Estes fármacos contêm numa extremidade um anel aromático lipofílico, e na outra um grupo ionizável, existindo no meio uma ligação intermediária, a qual pode ser uma ligação amida, exemplos da lidocaína, bupivacaína, ou uma ligação éster, como é o caso da procaína ou benzocaína (Azevedo, 2009; WSAVA, 2014). A potência, a velocidade e a duração dos efeitos dos anestésicos locais estão relacionadas com o grau de ionização do fármaco e, portanto, com a sua solubilidade em lípidos (Azevedo, 2009). Estes fármacos podem ser

usados para bloqueios regionais, para o bloqueio de nervos específicos ou ainda por infiltração em feridas ou fraturas (Robertson, 2008).

5.1.3.1. Mecanismo de ação

Os anestésicos locais bloqueiam a condução dos impulsos nervosos, pois bloqueiam os canais de sódio dependentes de voltagem das membranas neuronais. O local de ligação destes anestésicos pode situar-se no citoplasma ou na superfície intracelular do canal de sódio (Lemke, 2014). Uma vez no interior da célula, estes fármacos estabilizam a membrana celular, tornando-a não responsiva aos estímulos elétricos, através da alteração da conformação dos canais de sódio. Os anestésicos locais exercem a sua ação inicialmente ao nível das fibras C, não mielinizadas, e das fibras mielinizadas A δ , antes de bloquearem qualquer outro tipo de fibras (WSAVA, 2014).

5.1.3.2. Efeitos secundários

Os anestésicos locais com uma ligação éster, como a procaína, podem causar reações de hipersensibilidade e anafilaxia em alguns animais e metahemoglobinémia em gatos (Azevedo, 2009; Lemke, 2014). Estes anestésicos podem ainda causar a perda total da sensibilidade na região onde foram aplicados (Azevedo, 2009).

A toxicidade verificada com a administração destes fármacos pode estar relacionada com concentrações plasmáticas elevadas, que inicialmente afetam o SNC antes de originarem depressão cardiovascular, exceção feita para a bupivacaína a qual, devido à sua cardiotoxicidade, exerce primeiro efeitos adversos a nível cardíaco (Lemke, 2014).

5.1.4. Agonistas dos adrenorreceptores α_2

Os agonistas dos adrenorreceptores α_2 são um grupo de fármacos analgésicos sedativos, que exercem a sua ação clínica através da interação com os recetores adrenérgicos α_2 no SNC. Apesar de não serem considerados analgésicos de primeira linha, como os opióides ou os AINEs, são comumente utilizados como adjuvantes analgésicos (Lamont, 2009).

Estes fármacos provocam uma sedação dependente da dose, analgesia e relaxamento muscular. A sua ação analgésica tem uma duração inferior à sua ação sedativa (WSAVA, 2014).

5.1.4.1. Mecanismo de ação

Estes fármacos ligam-se a diferentes subtipos dos adrenorreceptores α_2 presentes em neurónios adrenérgicos e não adrenérgicos, os quais se encontram no corno dorsal da medula, no córtex cerebral e no *locus coeruleus*, impedindo assim a ligação da norepinefrina, o ligando endógeno para estes recetores (WSAVA, 2014). Os seus efeitos ansiolíticos e sedativos são mediados pela diminuição da atividade dos neurónios de projeção (Seddighi, 2014). Apesar de não se conhecer bem o mecanismo de analgesia pensa-se que a estimulação dos recetores α_2 adrenérgicos possa suprimir a transmissão de informação nocicetiva, através da inibição da libertação de neurotransmissores no corno

dorsal da medula, a partir das fibras aferentes primárias. De facto, a inibição da libertação dos neurotransmissores excitatórios, através de mecanismos complexos, vai ter como resultado a hiperpolarização dos neurónios, atuando de um modo semelhante aos opióides (WSAVA, 2014; Seddighi, 2014).

Estes fármacos produzem uma resposta cardiovascular bifásica devido a diferenças nas respostas a nível central e periférico. Numa fase inicial, a ativação dos recetores a nível central diminui a resposta do sistema nervoso simpático, pela inibição de libertação de norepinefrina, estimulando o tónus parassimpático, o que vai resultar em efeitos inotrópicos, cronotrópicos e dromotrópicos negativos a nível cardíaco, bem como em vasodilatação periférica. Contudo, a nível periférico estes fármacos também se ligam a recetores no endotélio vascular causando vasconstrição, com aumento da resistência vascular periférica. Como resultado há um aumento da pressão arterial o que conduz a bradicárdia reflexa, mediada por barorreceptores, e diminuição do *output* cardíaco (Posner & Burns, 2009).

A ação destes fármacos depende do subtipo de recetor a que se ligam, existindo três subtipos de adrenorreceptores α_2 : os α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} . As respostas analgésicas clinicamente relevantes e os efeitos sedativos/hipnóticos parecem ser mediados pelo subtipo α_{2A} . Os efeitos hipotensivos e bradicárdicos são devidos ao subtipo α_{2B} , também responsável pelo aumento da resistência vascular periférica. A modulação dopaminérgica e hipotermia destes fármacos resulta da ação no subtipo α_{2C} (Lamont, 2009).

5.1.4.2. Efeitos Secundários

Os efeitos secundários mais comuns incluem hiper/hipotensão, bradicárdia, hipotermia, diminuição do tónus simpático e da motilidade gastrointestinal, aumento do volume urinário, hipoinsulinémia transitória e hiperglicémia. Menos comumente podem provocar êmese, hipersialia e bradiarritmias (WSAVA, 2014).

5.1.4.3. Fármacos

Este grupo de analgésicos inclui fármacos como a romefidina, a xilazina, a detomidina, a medetomidina e a dexmedetomidina. Estes são muito utilizados em Medicina Veterinária em combinação com anestésicos ou outros analgésicos, tendo eficácia superior se usados concomitantemente com opióides. Quando administrados na indução anestésica são vantajosos não só pela analgesia pós-cirúrgica que providenciam, mas também pela recuperação anestésica mais suave (Seddighi, 2014). O seu efeito sedativo pode ser revertido com a administração de um antagonista, como o atipamezol ou a ioimbina, o qual reverte, contudo, também o seu efeito analgésico. Estes fármacos são metabolizados pelo fígado, excretados na urina, tendo o seu efeito sedativo uma duração de ação que ronda os 30 a 90 minutos, dependendo do fármaco, da via de administração e da dose utilizada (WSAVA, 2014). A medetomidina, uma mistura de dois isómeros, e o seu isómero farmacologicamente ativo, a dexmedetomidina, são excelentes escolhas quando utilizadas como parte de um protocolo analgésico em doentes cirúrgicos, sobretudo em gatos, pois

além de assegurarem analgesia, tornam estes animais mais facilmente manipuláveis e permitem a utilização de menores doses de anestésicos (Robertson, 2008; Fox, 2014). A dexmedetomidina é duas vezes mais potente que a medetomidina, sendo necessário apenas metade da dose da medetomidina para atingir o mesmo efeito, revertendo o atipamezol os seus efeitos na totalidade (Robertson, 2008; Lamont, 2009).

5.1.5. Tramadol

O tramadol é um análogo sintético da codeína, tendo efeitos mistos pois é um agonista fraco dos recetores μ , mas também um inibidor da recaptção neuronal de norepinefrina e serotonina, atuando de forma semelhante aos agonistas α_2 adrenérgicos (Gogny, 2006; Lamont & Mathews, 2007). De facto, a maioria da atividade associada ao tramadol é a de antidepressivo triciclo/inibidor da recaptção da serotonina, correspondendo a sua ação como opióide atípico, agonista dos recetores μ , a cerca de 40% dos seus efeitos (Fox, 2014). O tramadol possui um décimo da potência da morfina, sendo recomendado no tratamento de dor aguda e crónica, ligeira a moderada. Encontra-se indicado em pacientes humanos no alívio de dor associada a osteoartrite, fibromialgia e dor neuropática. Tem reduzidos efeitos a nível respiratório, cardiovascular e gastrointestinal, e pode ser usado como antitússico. Possui ainda propriedades sedativas ligeiras, havendo contudo relatos em gatos de reações disfóricas (Gogny, 2006; Gaynor, 2009; Duke-Novakovski, 2014).

5.1.6. Fármacos adjuvantes analgésicos

5.1.6.1. Antagonistas dos recetores NMDA

Os recetores de NMDA são canais iónicos não seletivos, localizados a nível pré e pós-sináptico, ao longo do SNC. A ativação destes recetores contribui para o desenvolvimento de estados de hiperalgesia e de dor crónica, sendo a base dos fenómenos de *wind-up* e sensibilização central, como anteriormente descrito (Love & Thompson, 2014). Os antagonistas dos recetores de NMDA, os quais podem ser anestésicos dissociativos como é exemplo a quetamina, ligam-se a estes recetores, bloqueando-os, providenciando uma analgesia significativa (Gaynor, 2009; Posner & Burns, 2009).

Por modular os fenómenos de sensibilização central, a quetamina é considerada um fármaco mais anti-hiperalgésico que analgésico (Gogny, 2006). A quetamina pode também atuar ao nível dos recetores opióides, dos recetores muscarínicos e ao nível dos canais de cálcio dependentes de voltagem (WSAVA, 2014). Este fármaco deverá ser administrado no período peri-operatório em combinação com outros fármacos analgésicos, como os opióides ou os AINEs (WSAVA, 2014). Os protocolos anestésicos que incluam a quetamina fornecem melhor analgesia no período pós-operatório após OVH em gatas (Robertson, 2008). Com a administração de quetamina em doses baixas verificam-se poucos ou nenhuns efeitos secundários (Gaynor, 2009).

5.1.6.2. Anticonvulsivantes

Neste grupo insere-se a gabapentina, um anticonvulsivante utilizado em Medicina Humana (Lamont & Mathews, 2007). O seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido, mas pensa-se que poderá reduzir a síntese de substância P e glutamato, não estando assim este último disponível para ativar os recetores NMDA. Tem também um papel na modulação dos recetores GABA situados no corno dorsal da medula. A gabapentina ativa as vias antinociceptivas descendentes, através da indução da libertação de norepinefrina, a qual vai estimular os adrenorreceptores α_2 , produzindo analgesia (Lamont & Mathews, 2007; Azevedo, 2009; WSAVA, 2014). Apesar de haver poucos dados em Medicina Veterinária, este fármaco pode ser potencialmente útil como adjuvante analgésico no controlo de dor neuropática, dor crónica associada a estados de osteoartrite e em doentes oncológicos, aliviando os estados de alodinia e hiperalgesia (Azevedo, 2009; Gaynor, 2009).

5.2. Terapêutica Não Farmacológica

A nutrição é um dos principais alvos das estratégias não farmacológicas para o alívio da dor. A perda de peso em gatos e cães ligeiramente acima do peso pode reduzir significativamente a dor associada a osteoartrite e outras condições ortopédicas. Os suplementos dietéticos demonstram também benefícios no manejo da dor. Nutracêuticos como a glucosamina e a condroitina podem ser coadjuvantes no tratamento de dor crónica associada a osteoartrite, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios (WSAVA, 2014). Os ácidos gordos ómega-3, nomeadamente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) possuem também efeitos anti-inflamatórios benéficos em casos de osteoartrite, aliviando a inflamação e a dor associadas a esta condição (WSAVA, 2014). Agentes condroprotetores, como os glicosaminoglicanos, são também benéficos nestes casos, atrasando a progressão da doença pois inibem as vias de degradação das cartilagens, mantendo a viabilidade dos condrócitos (Hellyer *et al.*, 2007).

O tratamento da dor pode também incluir técnicas de reabilitação física, utilizada para auxiliar os doentes a recuperarem após trauma ou intervenção cirúrgica, ou como parte de uma estratégia de manejo da dor a longo prazo. Estas técnicas incluem fisioterapia, termoterapia, hidroterapia, crioterapia, laser, estimulação elétrica e terapia eletromagnética pulsada (Hellyer *et al.*, 2007; WSAVA, 2014).

As técnicas aplicadas nas medicinas alternativas, como a acupuntura, surgem como outros métodos coadjuvantes aliados no alívio da dor (Pascoe, 2002). Esta prática consiste na aplicação de agulhas finas em localizações específicas do corpo, ricas em estruturas neurovasculares, com o intuito de estimular a produção de uma resposta endógena analgésica, curativa e imunomoduladora (WSAVA, 2014). A acupuntura inibe a transmissão nociceptiva, estimula o fluxo sanguíneo, tem ação anti-inflamatória, reduz a tensão muscular, atuando ainda ao nível do sistema nervoso autónomo (Cantwell, 2014).

As abordagens não farmacológicas devem ser utilizadas como adjuvantes da terapêutica farmacológica, permitindo a prevenção e melhorando o tratamento da dor. Estes métodos de controlo da dor são tipicamente utilizados no alívio da dor crónica, podendo, contudo, funcionar como auxiliares do tratamento de dor aguda (Hellyer *et al.*, 2007).

Capítulo III – Desenho experimental

1. Introdução

Sendo a dor definida como uma experiência multidimensional, envolvendo componentes sensoriais e emocionais, é de difícil reconhecimento e avaliação em animais, podendo-se refletir numa terapêutica inadequada (Robertson, 2008).

A ovariectomia (OVH) é uma das cirurgias mais frequentemente realizadas em felinos, sendo um procedimento que causa dor aguda nos mesmos. Nestes casos, o manejo adequado da dor é crucial por razões médicas e éticas, sendo que o controlo da mesma promove a cura, diminui a morbilidade e reduz o aparecimento de complicações pós-cirúrgicas (Johnson, 2014).

O conforto do doente, a prevenção do desenvolvimento de dor crónica e de complicações, e o estabelecimento da homeostase fisiológica são os quatro principais objetivos do manejo da dor aguda em felinos. Ainda que o conceito de analgesia implique a ausência de dor, o objetivo principal é reduzir a dor a um nível tolerável pelos animais permitindo que os doentes recuperem das cirurgias sem sofrimento (Johnson, 2014).

Os fármacos opióides são considerados os analgésicos mais eficazes no tratamento da dor aguda e peri-cirúrgica na maioria das espécies (Robertson, 2008).

Em comparação com outros fármacos opióides como a morfina, a buprenorfina ou o butorfanol, existem poucos estudos que avaliam a eficácia da metadona em felinos. (Bortolami *et al.*, 2013). É nesse contexto que se insere o presente estudo, o qual foi realizado na Clínica Veterinária de Sintra, no período compreendido entre Junho e Setembro de 2014, com base numa amostra de 20 fêmeas, pertencentes à espécie *Felis silvestris catus*, de raça indeterminada, preferencialmente pré-púberes, submetidas a ovariectomia eletiva, tendo como objetivo contribuir para o estudo da dor aguda em felinos. Para este trabalho obteve-se o consentimento informado de todos os clientes para a realização da cirurgia nas condições inerentes ao estudo.

2. Objetivo

Este estudo foi elaborado para comparar a eficácia de dois protocolos analgésicos com fármacos opióides, administrados pré-cirurgicamente – um recorrendo à administração endovenosa (EV) de buprenorfina na dose de 0,02 mg/Kg, e o outro à metadona por via intramuscular (IM) na dose de 0,5 mg/Kg – no alívio da dor aguda pós-cirúrgica, a qual foi avaliada utilizando-se a Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda pós-cirúrgica em Gatos da UNESP.

Para o efeito foram considerados 2 grupos: o grupo de indivíduos a que foi administrada buprenorfina (GB) e o grupo a que foi administrada metadona (GMT). Foi ainda realizada a colheita de sangue, a todos os indivíduos, previamente à cirurgia e às 4h horas do pós-operatório, para avaliar se existiam diferenças na concentração de uma proteína de fase aguda no soro sanguíneo, a amilóide sérica A, através da técnica ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*).

Assim, este estudo teve como objetivos mais específicos:

- a) Determinar a existência diferenças estatisticamente significativas nas pontuações de dor entre os dois grupos de estudo;
- b) Determinar a existência de diferenças estatisticamente significativas na evolução da dor, em função do protocolo, em vários pontos temporais após a extubação (T1, T2, T3, T4 e T24);
- c) Determinar a existência de diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros fisiológicos frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial sistólica, no decurso da cirurgia, entre os dois protocolos analgésicos;
- d) Determinar a existência de diferenças estatisticamente significativas na concentração da amilóide sérica A do seu valor pré-cirúrgico para as 4h do pós-operatório, em função do protocolo analgésico.

3. Materiais e Métodos

3.1. Animais e Critérios de Inclusão

Neste estudo foram incluídas 20 gatas (n=20), preferencialmente pré-púberes, em estado hígido, pertencentes segundo a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) à categoria de risco anestésico I (Anexo II), de raça indeterminada, com OVH previamente agendada, realizada na Clínica Veterinária de Sintra.

Para participarem no ensaio experimental, foram definidos como critérios de inclusão que os indivíduos fossem fêmeas, pertencentes à espécie felina, pré-púberes, em estado hígido e de temperamento calmo. Todos os animais foram submetidos a um exame de estado geral pré-cirúrgico.

3.2. Constituição dos grupos de estudo

A amostra (n=20) foi aleatoriamente dividida em dois grupos, o Grupo Buprenorfina (GB), constituído por 10 indivíduos, e o Grupo Metadona (GMT) formado também por 10 indivíduos.

A seleção do protocolo foi feita de forma completamente aleatória, existindo 20 envelopes, sendo que no interior dos mesmos se encontrava a indicação de qual o grupo em que o animal se iria inserir. Deste modo existiam 10 envelopes com a indicação GB e 10 com a indicação GMT. Antes de cada cirurgia, o cirurgião retirava de forma aleatória um dos envelopes, inserindo posteriormente o indivíduo no grupo correspondente e administrando os respetivos fármacos, desconhecendo a autora a que grupo pertencia cada indivíduo.

3.3. Anestesia e Cirurgia

Após a receção as gatas foram instaladas em jaulas individuais, num ambiente calmo e silencioso, tendo um período máximo de habituação de 12 horas ao local. Cada grupo era constituído no mínimo por 2 ou, no máximo, 4 gatas. A cirurgia foi sempre efetuada pelo mesmo cirurgião, com uma abordagem cirúrgica na linha média ventral, no terço médio do abdómen caudal.

A indução anestésica foi efetuada recorrendo-se a uma associação de quetamina, em dose baixa 2,5 mg/Kg (Imalgene[®], Merial Portuguesa Saúde Animal, Lda) com dexmedetomidina 15 µg/kg (Dexdomitor[®], Orion Corporation) administradas por via IM.

Após a indução anestésica procedeu-se à colocação de um catéter de 24 gauge (Introcán[®], BBraun Medical Lda.) na veia cefálica do membro anterior direito, sendo de seguida iniciada a fluidoterapia, a qual foi mantida durante todo o procedimento cirúrgico, com recurso a um cristalóide, cloreto de sódio a 0,9% (Soro fisiológico BBraun Medical Lda.) à taxa de manutenção de 5 ml/Kg/h. Efetuou-se também a administração, por via subcutânea (SC), de uma associação de amoxicilina com ácido clavulânico na dose de 8,75 mg/Kg (Synulox[®], Laboratórios Pfizer, Lda.).

Antes da intubação endotraqueal foi feita uma única pulverização de lidocaína em spray a 10% (Xilonibsa[®], Laboratórios Inibsa S.A.), correspondendo a 10 mg de lidocaína, por forma a facilitar a intubação, contrariando o espasmo laríngeo. A anestesia geral foi mantida com isoflurano a 2-2,5% (IsoVet[®], BBraun Medical Lda) em oxigénio a uma taxa de 1L/min.

3.4. Protocolos Analgésicos

Aos indivíduos do grupo GB procedeu-se à administração pré-cirúrgica de buprenorfina (Bupaq[®], Richter Pharma AG), na dose de 0,02 mg/Kg, por via EV, 30-45 minutos antes da cirurgia, e aos do grupo GMT foi administrada metadona (Semfortan[®], Esteve Farma Lda.), na dose de 0,5 mg/Kg, por via IM, 15 minutos antes da cirurgia.

No período de recuperação, se em qualquer momento da avaliação de dor se obtivessem pontuações de dor elevadas, isto é, pontuações na escala de dor iguais ou superiores a 8, com avaliação clínica concordante, encontrava-se indicada a implementação de um protocolo analgésico de resgate. Assim, encontrava-se prevista a administração de buprenorfina aos indivíduos do grupo GB na dose 0,02 mg/Kg, por via EV, e de metadona aos do grupo GMT, na dose 0,5 mg/Kg, por via IM. Em todos os casos em que se justificasse a aplicação do protocolo de resgate, teria de ser feita a reavaliação da dor 30 e 60 minutos após a administração dos fármacos para se comprovar a eficácia do tratamento.

3.5. Alta Hospitalar

A alta hospitalar foi dada às 24 horas após a cirurgia, tendo sido os doentes medicados com uma associação de amoxicilina e ácido clavulânico, na dose de 15 mg/Kg (dose compreendida entre 12,5 – 25 mg/Kg) BID, *per os*, durante oito dias (Noroclav[®], Norbrook Laboratories Ltd.) e com robenacoxib (Onsior[®], Novartis Animal Health UK Ltd.) um AINE específico para as COX-2, na dose de 1-2 mg/Kg (1 comprimido) SID, *per os*, durante três dias.

3.6. Monitorizações pré e pós-cirúrgicas

3.6.1. Parâmetros fisiológicos

O tempo de cirurgia, definido como o período de tempo decorrido desde a incisão até à execução da sutura intradérmica, e o tempo de anestesia, definido como o período de tempo decorrido desde a indução anestésica até à extubação dos animais, foram registados. Desde o momento da indução até ao fim da cirurgia (a execução da sutura intradérmica) monitorizou-se, a cada 5 minutos, a cor das mucosas, o tempo de repleção capilar (TRC), a frequência respiratória (em contagem de ciclos pulmonares [ccp] por minuto), a frequência cardíaca (em batimentos por minuto [bpm]), a saturação de oxigénio (em percentagem) e a pressão arterial sistólica (em milímetros de mercúrio [mmHg]). Para a monitorização da frequência cardíaca (FC), da frequência respiratória (FR) e da saturação de oxigénio (SpO₂) recorreu-se a um pulso-oxímetro, cujo sensor foi posicionado na língua. Já a pressão arterial sistólica (PAS) foi medida ao nível da artéria coccígea, utilizando-se um medidor portátil de pressão arterial (S+B medVET[®], Hifarmax). Teve-se particular atenção à medição das variáveis fisiológicas nos diferentes momentos anestésicos e cirúrgicos, nomeadamente na cateterização e intubação endotraqueal, na tricotomia, na lavagem abdominal, na colocação de pinças de campo, na incisão, na laqueação das estruturas ováricas e uterinas e finalmente no encerramento da incisão. A temperatura retal (T) expressa em graus Celsius (°C) foi medida no momento da indução anestésica e posteriormente no final da cirurgia. Foram criadas tabelas para o registo de todos os valores (Anexo III).

3.6.2. Avaliação da dor com a Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos

Neste estudo, a dor foi avaliada através da Escala Multidimensional Composta para Avaliação da Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos (Brondani *et al.*, 2013) em 5 pontos temporais: 1h (T1), 2h (T2), 3h (T3), 4h (T4) e 24 horas (T24) após o final do procedimento, tendo-se como referência o momento da extubação dos doentes. As avaliações foram sistematicamente realizadas e registadas pela autora, a qual desconhecia o protocolo analgésico atribuído aos doentes. A escala apresenta 10 itens, distribuídos em quatro subescalas (alteração psicomotora, proteção da área dolorosa, variáveis fisiológicas e expressão vocal da dor) e cada item é constituído por quatro níveis descritivos, classificados de 0 a 3, sendo o “0” a normalidade e a classificação de “3” a mais pronunciada alteração. A pontuação total varia de 0 (ausência de dor) a 30 (dor máxima), encontrando-se prevista a implementação de analgesia de resgate para uma pontuação na escala de dor igual ou superior a 8, com avaliação clínica concordante. Para uma utilização eficaz da escala, seguiram-se as instruções recomendadas por Brondani & Luna (2012).

No pós-cirúrgico não foi colocado colar isabelino ou feito penso com adesivo por forma a minimizar o desconforto dos animais, não interferindo com as avaliações de dor.

3.7. Amilóide Sérica A

Para a determinação da concentração da amilóide sérica A procedeu-se à realização de duas colheitas, nos 20 indivíduos, de 1ml de sangue para tubo seco, uma previamente à cirurgia, T0, e outra em T4 (4 horas após a extubação). As amostras foram centrifugadas, a 3000 rotações por minuto (Centrífuga Cencor, JP Selecta S.A) durante 10 minutos, tendo-se recolhido imediatamente após a centrifugação o soro para eppendorfs, conservados à temperatura de -20°C.

A deteção e determinação da concentração da amilóide sérica A foi efetuada posteriormente, utilizando-se o kit ELISA multiespécies (Tridelta Development Limited), seguindo-se as instruções do fabricante (Anexo IV). Este teste tem uma sensibilidade de 0,3 µg/ml para amostras de soro ou plasma sanguíneo pertencentes à espécie felina. De acordo com os dados fornecidos pelo fabricante, considerou-se o intervalo entre 3,125 – 50 µg/ml como intervalo de referência da concentração desta proteína para a espécie felina.

3.8. Análise Estatística

Os dados recolhidos foram registados em fichas individuais para cada indivíduo em estudo, e, posteriormente, no programa Microsoft® Excel 2010 (Microsoft® Office – Microsoft® Corporation, USA), através do qual se calculou para os dois grupos, os valores da média (medida de posição) e do desvio-padrão (medida de dispersão) das variáveis peso, duração

do tempo de anestesia, duração do tempo de cirurgia, temperatura, FC, FR, PAS, pontuações de dor e concentração da amilóide sérica A.

Os dados foram sujeitos a análise estatística inferencial, com recurso ao programa R-3.1.1 (R Development Core Team). Para se proceder à análise estatística dos dados obtidos para as variáveis peso, duração da anestesia, duração da cirurgia, temperatura, FC, FR, PAS, pontuações de dor pós-cirúrgicas e concentração da amilóide sérica A, nos dois grupos de estudo, utilizou-se o teste de ajustamento de Shapiro-Wilk, mais indicado para amostras com uma dimensão inferior a 30, os testes paramétricos ANOVA de medidas repetidas e teste t, ou o teste não paramétrico Mann-Whitney U, no caso das amostras não apresentarem uma distribuição normal. Foi considerado sempre um nível de significância estatística de 5%, para um intervalo de confiança de 95%.

No que diz respeito aos dados relativos à analgesia de resgate, estes foram analisados estatisticamente com recurso a tabelas de contingência, tendo-se utilizado o teste de hipótese não paramétrico qui-quadrado, para um nível de significância de 5%.

4. Resultados

4.1. Peso dos animais

Para o peso dos animais, obteve-se uma média de 3,16 Kg \pm 0,54Kg para o grupo GB e 3,44Kg \pm 0,64Kg para o grupo GMT.

Utilizando o teste de Shapiro-Wilk verificou-se que a amostra assume uma distribuição normal, pois $p=0,636$ para $\alpha<0,05$. Assim, comparou-se o peso dos indivíduos dos dois grupos através do teste t para duas amostras independentes, o qual apresentou um valor de $p=0,304$ para $\alpha<0,05$ tendo-se concluído que as diferenças entre grupos não são estatisticamente significativas.

4.2. Duração da anestesia e da cirurgia

Tanto a anestesia como a cirurgia decorreram sem quaisquer complicações, tendo todos os animais mantido ventilação espontânea. Para a duração da anestesia, em minutos, obteve-se uma média de 60,6 \pm 14 minutos para o grupo GB e 61,5 \pm 11,5 minutos para o grupo GMT.

Já no que diz respeito à duração da cirurgia obtiveram-se os valores médios de 34,8 \pm 7,24 minutos para o grupo GB e 34,9 \pm 6,19 minutos para o grupo GMT.

Utilizando o teste de ajustamento de Shapiro-Wilk verificou-se que para ambas as variáveis, a amostra assume uma distribuição normal, para $\alpha<0,05$ ($p=0,654$ e $p=0,351$ para a duração da anestesia e da cirurgia, respetivamente). Assim, para um nível de significância de 5%, concluiu-se, que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que concerne o tempo de duração da anestesia ($p=0,877$) e cirurgia ($p=0,974$).

4.3. Parâmetros Fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos, com exceção da temperatura, foram medidos a cada 5 minutos, tendo-se particular atenção à medição dos parâmetros FC, FR e PAS na cateterização e intubação endotraqueal, na tricotomia, na lavagem abdominal, na colocação de pinças de campo, na incisão, na laqueação das estruturas ováricas e uterinas e finalmente no encerramento da incisão.

4.3.1. Temperatura retal

A medição da temperatura retal foi feita após a indução anestésica e no final da cirurgia. A análise estatística da temperatura inicial permitiu obter uma média de $38,45^{\circ}\text{C} \pm 0,43^{\circ}\text{C}$ para GB, e $38,06^{\circ}\text{C} \pm 0,66^{\circ}\text{C}$ para o grupo GMT. Utilizando o teste Shapiro-Wilk verificou-se que a amostra assume uma distribuição normal, pois $p=0,907$ para $\alpha<0,05$. Uma vez que as amostras apresentavam uma distribuição normal, os dois grupos foram comparados através do teste t, cujo $p=0,133$, para $\alpha<0,05$ permite concluir que as diferenças encontradas não são estatisticamente significativas.

No que diz respeito à temperatura final obtiveram-se os valores médios de $37,84^{\circ}\text{C} \pm 0,61^{\circ}\text{C}$ para o grupo GB e $37,44^{\circ}\text{C} \pm 1,19^{\circ}\text{C}$ para o grupo GMT. Recorrendo-se ao teste de teste de Shapiro-Wilk, verificou-se que as amostras não assumem uma distribuição normal, pois obteve-se um valor de $p=0,002$, para $\alpha<0,05$. Deste modo, os dois grupos foram comparados através do teste Mann-Whitney cujo $p=0,85$ para $\alpha<0,05$ permite considerar que as diferenças obtidas não são estatisticamente significativas.

4.3.2. Frequência cardíaca

Utilizando o teste de ajustamento Shapiro-Wilk verificou-se que as amostras assumem uma distribuição normal em todos os momentos anestésicos e cirúrgicos considerados, pelo que os dois grupos foram comparados através do teste t, para um nível de significância de 5%. Os resultados obtidos para cada momento cirúrgico encontram-se na tabela 2, juntamente com valores médios da frequência cardíaca, expressos em bpm, por grupo, a (média \pm desvio-padrão).

Na comparação dos valores da frequência cardíaca dos dois grupos, não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre eles nos momentos da cateterização e intubação ($p=0,37$), na permanência na mesa cirúrgica sem qualquer intervenção ($p=0,854$ para MC1 e $p=0,94$ para MC2), na tricotomia ($p=0,444$), na lavagem abdominal ($p=0,552$), na colocação de pinças de campo ($p=0,209$), na incisão ($p=0,155$), na laqueação do primeiro pedículo ovárico ($p=0,083$), na laqueação do útero através de sutura de simples e de transfixação ($p=0,079$ e $p=0,099$ respetivamente).

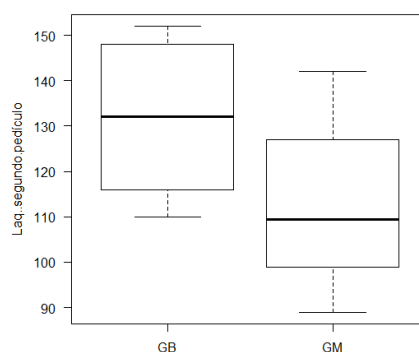
Tabela 2 – Média (\pm desvio-padrão) dos valores da FC (em bpm) em cada momento cirúrgico, nos dois grupos de estudo, e valor de p obtido no teste t para comparação dos dois grupos. GB=Grupo buprenorfina; GMT=Grupo metadona; *p-value*=valor estatístico de p

	GB	GMT	<i>p – value</i>
Cat.+ Int.	125,5 \pm 12,5	132,4 \pm 20,2	0,37
MC1	129,5 \pm 9,7	130,7 \pm 17,8	0,854
Tricotomia	131,9 \pm 11	127 \pm 16,5	0,444
LAB	127 \pm 10,3	123,2 \pm 17	0,552
M.C2	119,5 \pm 18,3	120,1 \pm 17,1	0,94
Pinças	120,5 \pm 11,3	112,6 \pm 15,5	0,209
Incisão	120,4 \pm 10,1	111,7 \pm 15,5	0,155
LOv1	127,5 \pm 14	115,8 \pm 14,4	0,083
LOv2	131,3 \pm 16	112,9 \pm 17,8	0,026*
LU1	125,3 \pm 14,4	111,7 \pm 18,1	0,079
LU 2	122,8 \pm 15,4	108,7 \pm 20,5	0,099
SM	125,3 \pm 10,2	106,6 \pm 18,4	0,011*
Sutura SC	120,6 \pm 11,2	104,2 \pm 16,6	0,018*
Sutura ID	117,3 \pm 10,1	101,9 \pm 16,7	0,023*

Legenda: Cat+Ent=Cateterização e intubação; MC1=permanência na mesa cirúrgica sem qualquer intervenção; LAB=Lavagem abdominal; MC2=permanência na mesa cirúrgica sem qualquer intervenção; Pinças=colocação das pinças de campo; LOv1=Laqueação do primeiro pedículo ovárico; LOv2=Laqueação do segundo pedículo ovárico; LU1= Primeira laqueação do útero através de ligadura simples; LU2= Segunda laqueação do útero através de sutura de transfixação; SM=Sutura muscular simples, com pontos de reforço; Sutura SC= aproximação do tecido subcutâneo; Sutura ID=Sutura intradérmica; *Significância estatística

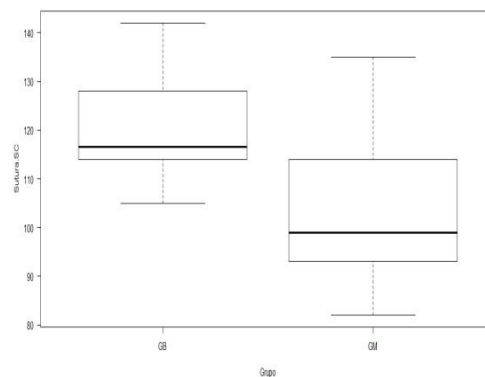
Relativamente ao momento da laqueação do segundo pedículo ovárico foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, obtendo-se um valor de $p=0,026$, para $\alpha<0,05$ (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Comparação dos valores da frequência cardíaca, entre os 2 grupos, durante a laqueação do segundo pedículo ovárico. GB=Grupo buprenorfina; GMT=Grupo metadona



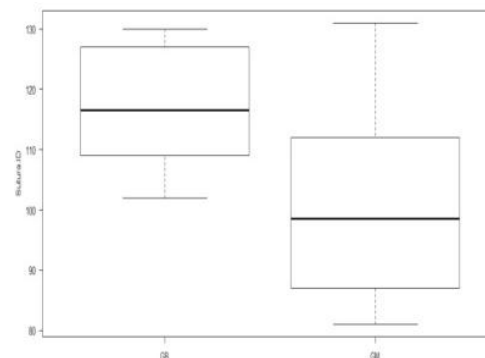
Relativamente ao momento da realização da sutura muscular, o teste t detetou diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos para os valores da frequência cardíaca, com um valor de $p=0,011$ para $\alpha<0,05$. Também foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, entre os dois grupos, para os valores da frequência cardíaca no momento de realização da sutura de aproximação dos tecidos subcutâneos, com um valor de $p=0,018$ para $\alpha<0,05$ (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Comparação dos valores da frequência cardíaca, entre os 2 grupos, durante a sutura de aproximação dos tecidos subcutâneos. GB=Grupo buprenorfina; GMT=Grupo metadona.



Por último, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os valores da frequência cardíaca nos dois grupos durante a realização da sutura intradérmica, tendo-se obtido através do teste t um valor de $p=0,023$ para $\alpha<0,05$ (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Comparação dos valores da frequência cardíaca, entre os 2 grupos, durante a sutura intradérmica. GB=Grupo buprenorfina; GMT=Grupo metadona.



4.3.3. Frequência respiratória

Os resultados da frequência respiratória (em ccp) obtidos em cada momento cirúrgico e por grupo, encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Média (\pm desvio-padrão) dos valores da FR (em ccp) em cada momento cirúrgico, nos dois grupos de estudo, e valor de p obtido no teste t para comparação dos dois grupos. GB=Grupo buprenorfina; GMT=Grupo metadona; *p-value*=valor estatístico de p.

	GB	GMT	<i>p-value</i>
Cat. + Ent.	19,6 \pm 11,1	20,6 \pm 12,9	0,855
MC1	20,1 \pm 9,4	17,9 \pm 17	0,272
Tricotomia	19,4 \pm 12,3	16,5 \pm 11,2	0,344
LAB	18,9 \pm 10	12,4 \pm 8,2	0,06
MC2	18,7 \pm 8,8	13,7 \pm 9,8	0,197
Pinças	16,1 \pm 8,8	12,2 \pm 7,3	0,294
Incisão	16,4 \pm 7,1	11,3 \pm 7	0,122
LOv1	14,7 \pm 5,8	11,6 \pm 7,4	0,309
LOv 2	15,8 \pm 5,8	10,1 \pm 6,7	0,057
LU1	15,7 \pm 6,2	10,5 \pm 6,4	0,082
LU 2	15,1 \pm 6	10,7 \pm 7,2	0,155
SM	15,2 \pm 6,6	10,2 \pm 6,4	0,103
Sutura SC	15,4 \pm 7,4	10,9 \pm 6,3	0,158
Sutura ID	14,2 \pm 6,9	10,4 \pm 5,9	0,202

Legenda: Cat+Ent=Cateterização e intubação; MC1=permanência na mesa cirúrgica sem qualquer intervenção; LAB=Lavagem abdominal; MC2=permanência na mesa cirúrgica sem qualquer intervenção; Pinças=colocação das pinças de campo; LOv1=Laqueação do primeiro pedículo ovárico; LOv2=Laqueação do segundo pedículo ovárico; LU1= Primeira laqueação do útero através de ligadura simples; LU2= Segunda laqueação do útero através de sutura de transfixação; SM=Sutura muscular simples, com pontos de reforço; Sutura SC= aproximação do tecido subcutâneo; Sutura ID=Sutura intradérmica.

Utilizando o teste de ajustamento Shapiro-Wilk verificou-se que as amostras assumem uma distribuição normal no momento da cateterização e intubação ($p=0,133$), na colocação das pinças de campo ($p=0,108$), na incisão ($p=0,307$), na laqueação do primeiro pedículo ovárico ($p=0,597$), na laqueação do segundo pedículo ovárico ($p=0,502$), na laqueação do útero através de sutura simples ($p=0,703$), na laqueação do útero através de sutura de transfixação ($p=0,37$), na sutura de aproximação do tecido muscular ($p=0,381$), na sutura de aproximação do tecido subcutâneo ($p=0,422$) e na sutura intradérmica ($p=0,192$), para $\alpha<0,05$. Para comparação dos valores de frequência respiratória entre os dois grupos, utilizou-se o teste t para duas amostras, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas.

No que concerne os restantes momentos cirúrgicos verificou-se, utilizando o mesmo teste, que as amostras não assumem uma distribuição normal para um nível de significância de

5%, pois $p=0,007$ para a tricotomia, $p=0,02$ e $p=0,03$ para os tempos de permanência na mesa cirúrgica sem ser efetuado qualquer procedimento e $p=0,006$ para a lavagem abdominal, tendo-se utilizado como alternativa ao teste t, o teste de Mann-Whitney. Também para a tricotomia, permanência na mesa cirúrgica e lavagem abdominal não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, para $\alpha<0,05$.

4.3.4. Pressão Arterial Sistólica

Os resultados obtidos através da análise estatística inferencial para comparação dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) em cada momento cirúrgico estão apresentados na tabela 4, juntamente com valores médios da PAS (em mmHg) por grupo (média \pm desvio-padrão).

Tabela 4 - Média (\pm desvio-padrão) dos valores da PAS (em mmHg) em cada momento cirúrgico, nos dois grupos de estudo, e valor de p obtido no teste t para comparação dos dois grupos. GB=Grupo buprenorfina; GMT=Grupo metadona; *p-value*=valor estatístico de p

	GB	GMT	<i>p-value</i>
Cat. + Int.	123,7 \pm 18,2	111,2 \pm 23,8	0,203
Tricotomia	106,8 \pm 23	109,4 \pm 22,5	0,801
LAb	100,4 \pm 10,3	114,3 \pm 21,8	0,085
MC	99,5 \pm 9,4	107,5 \pm 22,7	0,449
Pinças	96,1 \pm 12,4	99,7 \pm 21,2	0,649
Incisão	95,9 \pm 13,1	105,6 \pm 21,8	0,307
LOv1	95,8 \pm 12,3	103,3 \pm 22,7	0,449
LOv2	99,7 \pm 16,3	100,3 \pm 15,2	0,933
LU1	95,1 \pm 13,6	97,6 \pm 14,5	0,696
LU2	95,2 \pm 13,6	95 \pm 15,9	0,976
SM	96,2 \pm 16,1	92,8 \pm 14,7	0,628
Sutura SC	99,9 \pm 14,2	94 \pm 14	0,362
Sutura ID	96,9 \pm 14	95,4 \pm 13,5	0,848

Legenda: Cat+Ent=Cateterização e intubação; LAb=Lavagem abdominal; MC=permanência na mesa cirúrgica sem qualquer intervenção; Pinças=colocação das pinças de campo; LOv1=Laqueação do primeiro pedículo ovárico; LOv2=Laqueação do segundo pedículo ovárico; LU1= Primeira laqueação do útero através de ligadura simples; LU2= Segunda laqueação do útero através de sutura de transfixação; SM=Sutura muscular simples, com pontos de reforço; Sutura SC= aproximação do tecido subcutâneo; Sutura ID=Sutura intradérmica.

De acordo com os resultados do teste de ajustamento Shapiro-Wilk, todas as variáveis assumem uma distribuição normal para um nível de significância α de 5%, com exceção da permanência na mesa cirúrgica ($p=0,009$), da incisão ($p=0,005$) e da laqueação do primeiro pedículo ovárico ($p=0,02$).

Para variáveis com distribuição normal utilizou-se o teste t para comparação dos grupos, enquanto que para as demais, o teste de Mann-Whitney, tendo-se concluindo que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, para $\alpha<0,05$.

4.4. Avaliação de dor

4.4.1. Pontuações de dor

A aplicação do teste Shapiro-Wilk aos valores das pontuações de dor, nos dois grupos em estudo, permitiu concluir que as mesmas não assumem uma distribuição normal, pois $p=0,0004$ para $\alpha<0,05$. Para a análise estatística das diferenças nas pontuações de dor entre os dois grupos em estudo, em função do protocolo e em função do tempo, utilizou-se o teste paramétrico ANOVA de medidas repetidas. Apesar das amostras não assumirem uma distribuição normal, este teste é relativamente robusto para desvios da normalidade

Na análise das pontuações de dor em função do tempo, verificou-se que existem diferenças estatisticamente significativas, pois $p=0,0282$, para $\alpha<0,05$ (Gráfico 4).

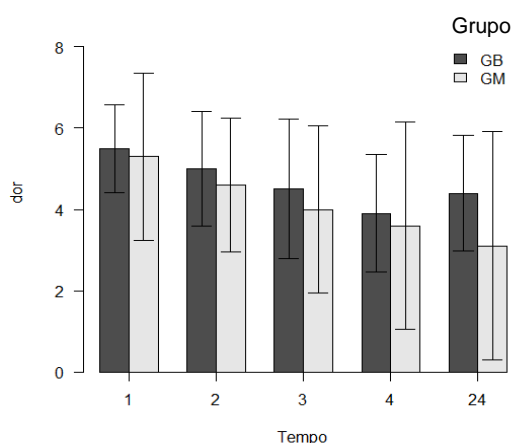


Gráfico 4 - Pontuações médias de dor ao longo do tempo, por grupo

Recorrendo-se ao teste de correção de Holm, para um nível de significância de 5%, verificou-se que essas diferenças se estabelecem entre T1 e T3 ($p=0,0249$), entre T1 e T4 ($p=0,0023$) e T1 e T24 ($p=0,0251$).

Na análise das pontuações de dor em função do protocolo, o valor de $p=0,443$ para $\alpha<0,05$ permite concluir que não existem diferenças estatisticamente significativas nas pontuações de dor. Os valores médios das pontuações de dor, por grupo, nos diferentes momentos de avaliação encontram-se na tabela 5.

Tabela 5 – Pontuações de dor (média \pm desvio-padrão) entre os dois grupos, em cada momento de avaliação.

Avaliação de dor	GB	GM
T1	5,5 \pm 1,1	5,3 \pm 2,1
T2	5 \pm 1,4	4,6 \pm 1,6
T3	4,5 \pm 1,7	4 \pm 2,1
T4	3,9 \pm 1,4	3,6 \pm 2,5
T24	4,4 \pm 1,4	3,1 \pm 2,8

4.4.2. Analgesia de Resgate

No que diz respeito aos dados relativos à analgesia de resgate, estes foram analisados estatisticamente com recurso a tabelas de contingência, utilizando-se o teste de hipótese não paramétrico qui-quadrado, para um nível de significância de 5%.

Dos 20 indivíduos em estudo, 1 teve uma pontuação de dor elevada, isto é, uma pontuação na escala de dor igual ou superior a 8, com avaliação clínica concordante, tendo-lhe sido aplicado o protocolo de resgate. Este indivíduo pertencia ao grupo GMT, tendo-lhe sido administrada a analgesia de resgate, metadona na dose 0,5 mg/Kg por via IM, em T24 (24 horas após a extubação). Foi feita uma reavaliação da dor 30 e 60 minutos após a administração do fármaco, não tendo sido necessário fazer-se mais do que uma administração do fármaco analgésico.

Da aplicação das tabelas de contingência (tabela 6) e do teste qui-quadrado na análise estatística das analgesias de resgate, concluiu-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre o grupo GB e o GMT, pois $\chi^2=1,0526$ e $p=0,3049$, para $\alpha<0,05$.

Tabela 6 - Tabela de contingência para analgesias de resgate, por grupo

	Com resgate	Sem resgate
GB	0	10
GMT	1	9

4.5. Amilóide sérica A

Para a determinação da concentração da amilóide sérica A excluíram-se duas amostras do grupo GB e uma amostra do grupo GMT por se encontrarem deterioradas. Os resultados obtidos para a concentração da amilóide sérica em T0 e T4 apresentam-se na tabela 7. Verificou-se que em 8 dos 17 animais (47%) houve uma diminuição do valor da concentração da amilóide sérica A de T0 para T4, ocorrendo essa diminuição em 4 dos 8 animais do grupo GB e em 4 dos 9 animais do grupo GMT. Na análise estatística dos resultados obteve-se uma média da concentração da amilóide sérica A para o grupo GMT de $2,96 \pm 2,13$ µg/ml em T0 e de $4,28 \pm 5,86$ µg/ml em T4. Para o grupo GB obtiveram-se os valores médios de $3,46 \pm 3,16$ µg/ml em T0 e $3,57 \pm 2,29$ µg/ml em T4. Recorrendo-se ao teste Mann-Whitney, concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas nas concentrações desta proteína entre os grupos GB e GMT ($p=0,692$) nem nos dois pontos temporais considerados para a colheita das amostras, T0 e T4 ($p=0,630$) para $\alpha<0,05$.

Tabela 7 - Concentrações da amilóide sérica A em T0 e T4

Caso	T0	T4	Grupo
1	11,35	1,96	GB
3	4,18	6,30	GMT
4	20,09	10,23	GB
5	3,77	0,69	GB
7	0,60	2,83	GMT
8	0,58	8,48	GB
9	3,16	5,15	GMT
10	6,89	4,99	GMT
11	9,56	39,68	GMT
12	3,68	10,09	GB
13	7,76	14,46	GB
14	6,15	5,12	GB
15	1,97	6,02	GB
16	3,04	4,93	GMT
18	14,98	5,41	GMT
19	4,71	3,88	GMT
20	6,16	3,87	GMT

5. Discussão de resultados

5.1. Amostra Populacional

Este estudo foi efetuado com base numa amostra de 20 felídeos, pertencentes ao sexo feminino, submetidos a OVH eletiva na Clínica Veterinária de Sintra, sem seleção por raça ou peso, preferencialmente pré-púberes, tendo sido excluídas do estudo gatas com idade inferior a 5 meses, gestantes, lactantes, com sinais de doença ou de maneio e temperamento difíceis.

Para efeitos de análise estatística ter-se-iam obtido resultados estatisticamente mais significativos com uma amostra maior. O tamanho da amostra foi assim influenciado pela idade pretendida dos indivíduos para este estudo, selecionando-se preferencialmente gatas com cerca de 6 meses de idade, pela necessidade de permanência dos indivíduos durante 24 horas no internamento da clínica e pelo estado hígido dos mesmos, sendo condição necessária pertencerem à categoria de risco anestésico I. O temperamento dos animais foi outro fator que teve influência no tamanho da amostra, pois para este estudo apenas poderiam ser aceites animais de temperamento dócil, tendo-se excluído os de carácter nervoso e maneio difícil. Por último, o tempo disponível para realizar do estudo foi também um fator limitante.

A escolha do procedimento cirúrgico prendeu-se com o facto de ser um procedimento bastante frequente na prática clínica, simples e eletivo. Por outro lado, o nível de dor expectável para este tipo de cirurgia encontra-se entre o ligeiro e moderado (Matthews, 2000).

5.2. Grupos de estudo

Este estudo não incluiu um grupo de controlo negativo, isto é, sem analgesia, não só por razões éticas, mas também porque já foi demonstrado através de outros estudos que a ovariectomia é um procedimento doloroso, e como tal, requer a instituição de um protocolo analgésico adequado (Bortolami *et al.*, 2013).

5.3. Variáveis fisiológicas

A medição da temperatura corporal faz parte da monitorização anestésica, pois a sua diminuição abaixo dos limites clinicamente aceitáveis poderá ter consequências para os doentes, atrasando a sua recuperação anestésica (Johnson, 1999). No presente estudo, além do procedimento cirúrgico por si só poder afetar a temperatura, também os fármacos utilizados a poderiam influenciar. Alguns estudos demonstraram ocorrência de hipotermia após a administração de medetomidina, tendo sido atribuída aos efeitos centrais da mesma bem como à diminuição da atividade muscular associada à sedação que este fármaco induz (Carter, Campbell, Posner, & Swanson, 2010). Já a quetamina produz o efeito inverso, podendo aumentar a temperatura corporal (Duke-Novakovski, 2014). Relativamente aos fármacos opióides, todos os agonistas totais e agonistas parciais dos recetores μ podem produzir um aumento de temperatura em gatos, o qual geralmente é ligeiro a moderado (Duke-Novakovski, 2014). No entanto, um estudo conduzido por Niedfeldt & Robertson (2006) verificou que a hidromorfona está associada a aumentos de temperatura superiores a 41,7°C, sendo preferível a utilização de outros fármacos opióides.

No que respeita ao presente estudo, não se verificaram alterações significativas da temperatura dos animais nos dois grupos em estudo, estando todos os valores dentro dos limites clinicamente aceitáveis (37,8°C – 39,2°C) (Johnson, 1999).

Relativamente à frequência cardíaca verificou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em estudo, durante a cirurgia, no momento da laqueação do segundo pedículo ovário e no encerramento da incisão, nomeadamente na sutura de aproximação das camadas musculares e dos tecidos subcutâneo e na sutura intradérmica, tendo-se obtido valores mais baixos nos indivíduos do grupo GMT que nos do grupo GB. Contudo, a frequência cardíaca manteve-se sempre acima do valor mínimo crítico aceitável de 65 bpm para felinos anestesiados (Clarke *et al.*, 2014) apesar de se encontrar, ao longo de toda a cirurgia, abaixo do intervalo considerado normal para felinos de 150-250 bpm (Johnson, 1999; Bley *et al.*, 2004). Estes resultados poderão ser explicados tendo em consideração os efeitos cardiorrespiratórios dos opióides, os quais podem causar bradicardia através da estimulação do núcleo vagal e depressão do centro respiratório, sendo estes efeitos dose-dependentes e mais comumente observados com fármacos opióides agonistas totais dos recetores μ , como é o caso da metadona (Duke-Novakovski, 2014). Por outro lado, não se pode excluir o facto de que estes valores mais baixos da

frequência cardíaca se possam dever a leituras errôneas por parte do pulso-oxímetro. De facto, durante a cirurgia verificaram-se algumas dificuldades na leitura dos valores da frequência cardíaca através do pulso-oxímetro, as quais se podem dever ao local onde o sensor foi colocado, a língua. Segundo Johnson (1999), pode haver hipoperfusão se a língua se encontrar fora da cavidade oral o que pode interferir com as leituras. Por outro lado, qualquer fator responsável por má perfusão periférica, como por exemplo, vasoconstrição associada à administração de agonistas dos adrenorreceptores α_2 , como é exemplo a dexmedetomidina, fármaco administrado no presente estudo, pode originar leituras da frequência cardíaca erroneamente baixas (Moens & Coppens, 2007).

No presente estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para a frequência respiratória. Esta manteve-se sempre dentro do intervalo considerado normal para felinos 15-25 ccp (Johnson, 1999) no grupo GB. Já no grupo GMT obtiveram-se valores ligeiramente abaixo do intervalo normal. Como já mencionado, a depressão respiratória é um dos efeitos dos fármacos opióides agonistas totais dos receptores μ em particular, como é o caso da metadona. Por outro lado a coadministração destes fármacos com agentes anestésicos e/ou sedativos pode ainda potenciar os seus efeitos a nível respiratório (Duke-Novakovski, 2014).

Mair, Kloeppel, & Ticehurst, 2014, no seu estudo, no qual comparam, entre outros, o nível de alterações cardiorrespiratórias em gatos pré-medicados com uma combinação de metadona e tiletamina-zolazepam *versus* metadona e acepromazina, obtiveram resultados mais baixos para a frequência respiratória, sendo os valores obtidos nos indivíduos aos quais foi administrada a combinação de tiletamina-zolazepam (sendo a primeira uma ciclohexamina com ação semelhante à da quetamina) e metadona, inferiores aos obtidos nos indivíduos medicados com a associação acepromazina e metadona. Estes resultados foram atribuídos a um efeito sinérgico resultante da combinação de fármacos, considerando-se que a ciclohexaminas podem exacerbar os efeitos depressores a nível respiratório de outros fármacos. Contudo, no presente trabalho, e apesar de se terem obtido valores ligeiramente inferiores para a frequência cardíaca e respiratória, não se verificou a ocorrência de nenhum caso de depressão cardiorrespiratória grave, o que é consistente com resultados obtidos noutros estudos efetuados com os mesmos fármacos opióides (Bley *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2011; Warne *et al.*, 2013; Bortolami *et al.*, 2013; Warne, Beths, Holm, Carter, & Bauquier, 2014) onde não se verificaram alterações significativas nas variáveis fisiológicas frequência cardíaca e frequência respiratória.

Também para os valores da pressão arterial não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Apesar dos fármacos opióides terem um efeito mínimo na pressão arterial, os fármacos administrados na indução anestésica são passíveis de causar alterações no sistema cardiovascular (Warne *et al.*, 2013; Duke-

Novakovski, 2014). Todavia, não se verificou hipotensão, isto é, valores de pressão arterial sistólica inferiores a 80 mmHg (Johnson, 1999) em nenhum indivíduo ao longo da cirurgia. Assim, na avaliação da relação entre os parâmetros fisiológicos e o protocolo analgésico utilizado em cada grupo, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos, o que vai ao encontro dos resultados obtidos em estudos prévios. Bley *et al.* (2004) tentaram correlacionar alterações nas variáveis fisiológicas com as pontuações de dor, mas não encontraram nenhuma associação entre ambos. Também Cambridge *et al.* (2000) verificaram não haver diferenças entre as variáveis frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura retal, em felinos submetidos a procedimentos cirúrgicos que induzem um grau de dor elevado, concluindo que os parâmetros fisiológicos são maus indicadores de dor pós-operatória em felinos. O mesmo trabalho avaliou também parâmetros neuroendócrinos, nomeadamente as concentrações plasmáticas de cortisol e β -endorfinas, concluindo que estes também não se correlacionaram com sinais de dor. Segundo Stilwell (2009) para que o cortisol possa ser utilizado como um indicador de stress ou dor causada por um procedimento particular, todas as possíveis causas para o seu aumento deverão ser eliminadas, pois existem vários fatores que podem desencadear a ativação do eixo hipófise-adrenal, resultando em consequentes aumentos do cortisol. Relativamente aos efeitos secundários, a nível gastrointestinal não se verificou a ocorrência de vômito ou hipersialia em nenhum dos animais, o que já era expectável, pois como descrito por Robertson (2008), estes são efeitos secundários pouco comuns com a administração de metadona e buprenorfina. Já no que diz respeito aos efeitos comportamentais provocados pelos opióides, sabe-se que estes fármacos causam como efeito secundário euforia, fazendo com que os gatos ronronem, rolem e se esfreguem (Robertson & Taylor, 2004). Estes sinais de euforia foram detetados nos animais deste estudo, não se verificando contudo sinais de excitação ou disforia. Apesar do diâmetro pupilar não ter sido uma variável sujeita a objeto de estudo, pois a escala utilizada não considera este parâmetro, sabe-se que a midríase é um efeito comum dos opióides (Robertson, 2008) tendo-se detetado midríase após a recuperação anestésica dos animais, sendo esta mais pronunciada nos indivíduos do grupo GMT relativamente aos do grupo GB (Figura 9). A midríase induzida pelos opióides não parece ter correlação com a duração da analgesia, resultando da estimulação do sistema nervoso simpático e libertação de catecolaminas da glândula adrenal.

Figura 9 - Midríase após recuperação anestésica em doente do grupo GMT (esquerda) e indivíduo do grupo GB (direita) em T1 (original da autora).



5.4. Avaliação de dor

Relativamente ao protocolo analgésico com recurso à administração de metadona, a dose utilizada foi baseada no resumo das características do medicamento e em estudos prévios que utilizam a dose de 0,5 – 0,6 mg/Kg, demonstrando uma duração de analgesia entre 1-6 horas após a cirurgia (Bortolami *et al.*, 2013). Optou-se pela via IM pois esta é a via mais comum para a administração de medicação pré-anestésica em Medicina Veterinária, antes de se cateterizarem os doentes (Bortolami *et al.*, 2013). No que concerne a buprenorfina utilizou-se a dose de 0,02 mg/Kg, dose recomendada na literatura para felinos (Kukanich & Papich, 2009) optando-se pela via EV. Num ensaio experimental conduzido por Steagall *et al.* (2013) concluiu-se que com uma dose de 0,02 mg/Kg a via EV deverá ser utilizada em detrimento das vias IM e SC, pois a administração de buprenorfina por esta via resulta em efeitos antinociceptivos mais duradouros e num início de ação mais rápido comparativamente às duas anteriores. Este início de ação mais rápido, após administração por via EV, deve-se à rápida difusão do fármaco através da barreira hemato-encefálica, ligando-se aos recetores opióides no SNC, providenciando uma boa analgesia pós-operatória (Giordano *et al.*, 2010). Também o trabalho de Sousa (2013) que procurou comparar a eficácia de três protocolos analgésicos, um recorrendo a administração de robenocoxib, outro à administração de buprenorfina e um terceiro com recurso à administração de uma associação de buprenorfina e robenocoxib, utilizou a mesma dose de buprenorfina, administrada pela via EV, demonstrando a buprenorfina uma boa eficácia no controlo da dor.

Na indução anestésica foram utilizados os fármacos quetamina e dexmedetomidina, fármacos que também possuem algum poder analgésico, sendo a dexmedetomidina um agonista dos adrenorreceptores α_2 frequentemente utilizado em Medicina Veterinária pelas suas propriedades sedativas e analgésicas (Carter *et al.*, 2010) e a quetamina um adjuvante analgésico pertencente à classe dos antagonistas dos recetores NMDA, sendo um fármaco anti-hiperalgésico (Gogny, 2006). Segundo Giordano *et al.* (2010), um estudo que procurava investigar dor associada à ovariectomia em felinos, concluiu que gatas cuja indução

anestésica foi efetuada com uma combinação de quetamina e medetomidina, obtiveram menores pontuações de dor no período pós-cirúrgico, comparativamente a outras cuja anestesia foi induzida com recurso a acepromazina, tiopental e halotano. Optou-se pela dose de quetamina de 2,5 mg/kg, pois quando em combinação com outros fármacos como a medetomidina ou a dexmedetomidina, encontra-se recomendada a sua administração em dose baixa (Clarke, Trim & Hall, 2014).

Neste estudo a metadona demonstrou ter uma eficácia analgésica comparável à da buprenorfina após OVH em felinos. Esta equivalência analgésica não era expectável, dado que sendo a metadona um agonista total dos recetores opioides μ , era esperado que providenciasse uma analgesia superior para dor moderada a grave, comparativamente à buprenorfina, que sendo um agonista parcial não exerce uma resposta clínica máxima (Kukanich & Papich, 2009; Giordano *et al.*, 2010). Também o estudo levado a cabo por Bortolami *et al.* (2013), no qual se procurou comparar as propriedades analgésicas da metadona, relativamente à buprenorfina e ao butorfanol, em combinação com a acepromazina, em OVH e orquiectomia em felinos, obteve os mesmos resultados. Por sua vez, o estudo conduzido por Möllenhoff *et al.* (2005) que pretendia comparar a eficácia analgésica do carprofeno, levometadona e buprenorfina no alívio da dor pós-cirúrgica, após cirurgia ortopédica em felinos, concluiu que o efeito analgésico da metadona é equiparável ao da buprenorfina, contrariando outros resultados obtidos em estudos prévios, em que a buprenorfina demonstrou propriedades analgésicas superiores à de outros fármacos opióides agonistas totais, como a oximorfona e a morfina (Steagall *et al.*, 2006). Contudo, em ambos os estudos a escala para avaliação de dor utilizada difere daquela a que se recorre no presente trabalho, tendo ambos os autores utilizado uma Escala Visual Relativa, podendo ser essa a razão pela qual Bortolami *et al.* (2013) e Möllenhoff *et al.* (2005) não encontraram diferenças significativas na eficácia analgésica entre os fármacos opióides usados.

De facto, existem outros estudos que procuraram comparar a ação analgésica de fármacos opióides no alívio da dor em gatos, tendo concluído existir discrepâncias entre diferentes fármacos. Warne *et al.* (2014) procuraram comparar a eficácia analgésica entre a buprenorfina e o butorfanol, em felinos submetidos a OVH, tendo concluído que a buprenorfina, administrada na dose de 0,02 mg/kg IM como pré-medicação e durante o encerramento da incisão cirúrgica, providencia uma analgesia superior ao butorfanol, tendo uma duração de 6 horas. Os mesmos autores, noutro estudo que procurava comparar a eficácia analgésica entre a metadona e o butorfanol, também em felinos submetidos a OVH, verificaram que a metadona, administrada na dose de 0,6 mg/Kg SC, resulta numa analgesia pós-operatória eficaz e superior à do butorfanol, durante pelo menos 6 horas (Warne *et al.*, 2013).

No ensaio de Bortolami *et al.* (2013) foram também medidos os limiares nociceptivos mecânicos, não tendo sido detetadas alterações dos mesmos nos indivíduos a que foi administrada metadona, contrariamente ao que se verificou nos indivíduos do grupo buprenorfina e butorfanol, onde se detetou uma diminuição do limiar ao longo do tempo, sugerindo que a metadona poderá potencialmente exercer efeitos anti-hiperalgésicos. Também Steagall *et al.* (2006), que procuraram comparar os efeitos da administração subcutânea de buprenorfina, metadona e morfina nos limiares nociceptivos térmicos e mecânicos, verificaram que a administração de morfina resultou numa analgesia mais eficaz, tendo considerado a metadona uma alternativa promissora. Já no que diz respeito à buprenorfina, obtiveram-se resultados inferiores comparativamente aos dois fármacos anteriores. Estas diferenças encontradas para a buprenorfina foram atribuídas à dose e via de administração, sendo preferível optar-se pelas vias EV e IM face às vias SC e OTM (Steagall *et al.*, 2006; Giordano *et al.*, 2010; Sousa, 2013; Steagall, Monteiro-Steagall, & Taylor, 2014). No presente estudo, a administração da metadona pela via intramuscular poderá ter tido alguma influência nos resultados obtidos. A farmacocinética da metadona ainda não se encontra bem estudada em felinos, mas estudos que comparam a ação de opióides administrados por diferentes vias mostram que a via de administração do fármaco influencia a resposta obtida em gatos (Giordano *et al.*, 2010) não se podendo excluir a hipótese de que a administração do fármaco pela via EV pudesse resultar em respostas analgésicas diferentes. O estudo conduzido por Ferreira *et al.* (2011), procurou determinar as concentrações plasmáticas e os efeitos comportamentais, antinociceptivos e fisiológicos da metadona administrada pelas vias EV e OTM em felinos, concluindo que a concentração plasmática máxima da metadona é superior quando administrada por via EV comparativamente à via OTM. No mesmo estudo concluiu-se também que as concentrações plasmáticas do fármaco aumentam mais rapidamente por via EV (Ferreira *et al.*, 2011). Outro fator que poderá ter influenciado os resultados é a natureza do procedimento, sendo possível que se tivessem detetado diferenças mais significativas entre os dois fármacos com um procedimento cirúrgico que induzisse um nível de dor superior.

A análise estatística dos resultados das pontuações de dor em função dos pontos temporais de análise permitiu detetar diferenças estatisticamente significativas a partir da terceira hora, altura em que as pontuações de dor vão sendo menores, tal como seria de esperar.

Apesar das pontuações de dor serem relativamente baixas ao longo do tempo nos indivíduos de ambos os grupos de estudo, a analgesia de resgate foi necessária num indivíduo do grupo GMT às 24h. A razão para este achado poderá estar relacionada com o tempo de atuação da metadona, que ronda as 4-6h. O facto de apenas um animal do grupo GMT ter obtido uma pontuação de dor superior a 8 às 24h poderá prender-se com variabilidade na resposta individual aos opióides, a qual é muito marcada em felinos, facto também mencionado noutros trabalhos (Steagall *et al.*, 2006; Robertson, 2008; Bortolami *et*

al., 2013). Tendo em consideração que a necessidade de analgesia de resgate em estudos desta natureza pode ser utilizada para inferir sobre a eficácia analgésica dos fármacos utilizados (Brondani *et al.* 2011; Warne *et al.*, 2013), o facto de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas para a analgesia de resgate entre o grupo GB e o grupo GMT permite concluir que ambos os fármacos providenciam uma analgesia adequada após a OVH.

No estudo de Warne *et al.* (2013), verificou-se, tal como no presente estudo, que a maioria dos gatos do grupo metadona, isto é, 9 em 12, não necessitou de analgesia de resgate. Também no trabalho de Sousa (2013), a maioria dos animais do grupo buprenorfina, isto é, 7 em 10, não necessitaram de analgesia de resgate. Nesse trabalho, através da análise estatística das analgesias de resgate, não foram encontradas diferenças significativas entre os protocolos terapêuticos, considerando-se a buprenorfina um fármaco eficaz no alívio da dor após OVH em felinos (Sousa, 2013).

Relativamente aos métodos de avaliação da dor, como já referido anteriormente, apesar das alterações de parâmetros fisiológicos serem consideradas medidas mais objetivas, comparativamente às alterações comportamentais, geralmente são inconclusivas no que diz respeito à avaliação de dor em animais, assim como os indicadores bioquímicos e neuroendócrinos, os quais podem ser influenciados por outros fatores (Brondani *et al.*, 2011). Os métodos que incorporam avaliações comportamentais, parâmetros fisiológicos, a observação e interação com o doente, fornecem os resultados mais fidedignos (Bortolami *et al.*, 2013). Segundo Bley *et al.* (2004) a observação de sinais comportamentais espontâneos, os quais fornecem informações sobre a dor, em combinação com uma avaliação da resposta à palpação da ferida cirúrgica, permite uma melhor avaliação da eficácia analgésica. O mesmo autor considera a pressão digital, aplicada no local da incisão cirúrgica, um teste fiável para detetar dor pós-operatória, pois a resposta à palpação é imediata e óbvia. A escala utilizada no presente trabalho combina todos estes parâmetros. O estudo de Warne *et al.* (2013), que recorreu à mesma escala utilizada neste trabalho, conseguiu detetar diferenças significativas nas pontuações de dor entre os grupos butorfanol e metadona, contrariando os resultados obtidos por Bortolami *et al.* (2013), que num ensaio semelhante, não encontraram diferenças entre estes dois grupos. O facto das conclusões neste último ensaio terem sido obtidas com recurso a uma Escala Visual Relativa poderá ter influenciado os resultados, pois este método de avaliação não se encontra validado para a espécie felina, não sendo fidedigno para a avaliação de dor aguda em ambiente hospitalar (Brondani *et al.*, 2011; Warne *et al.*, 2013). Desta forma, os resultados obtidos por Warne *et al.* (2013) e o facto da Escala Multidimensional Composta para Avaliação de dor Aguda Pós-cirúrgica ter conseguido detetar diferenças significativas nas pontuações de dor, entre os grupos butorfanol e metadona, foram considerados um bom indicador de sensibilidade desta escala de avaliação. Não obstante, Warne *et al.* (2013) encontraram como principal

limitação para a mesma a pontuação final de dor resultar da soma de todos os itens, tendo todos o mesmo peso. De facto, neste estudo essa também foi a principal limitação encontrada para esta escala. Comparando os resultados das pontuações médias de dor obtidas para os indivíduos do grupos GB com os resultados obtidos por Sousa (2013) para as pontuações médias de dor nos indivíduos a que foi feita a administração de buprenorfina, concluiu-se que são sensivelmente semelhantes em todos os momentos de avaliação temporal, exceção feita às 24 horas do pós-operatório, em que no presente estudo se obtiveram pontuações médias de dor superiores, na ordem dos $4,4 \pm 1,4$ pontos, enquanto que Sousa (2013) obteve pontuações médias de dor às 24 horas de 1,7. No presente estudo, as pontuações de dor na avaliação feita às 24 horas do pós-operatório resultaram sobretudo da falta de interesse do animal no alimento fornecido, verificando-se que muitas vezes era apenas um reflexo do apetite caprichoso dos animais, e/ou stress de se encontrarem em ambiente hospitalar, e não consequência de fenómenos dolorosos. No entanto, apesar de em alguns casos a falta de apetite não se encontrar relacionada com dor, de acordo com a escala utilizada, a falta de interesse no alimento representa um acréscimo de 3 pontos (pontuação máxima possível para o parâmetro “Apetite”) à pontuação final, o que pode ser uma justificação para as pontuações de dor superiores obtidas às 24 horas face aos resultados de Sousa (2013).

5.5. Amilóide Sérica A

Tendo em consideração que as proteínas de fase aguda aumentam após fenómenos de natureza inflamatória ou procedimentos cirúrgicos (Paltrinieri, 2007) e, como já referido, a medição das mesmas poderá ser um indicador de bem-estar animal (Murata *et al.*, 2004; Gómez-laguna *et al.*, 2010) procurou-se no presente trabalho detetar variações da concentração da amilóide sérica A medida pré-cirurgicamente e às 4h do período pós-operatório, em função do protocolo analgésico, tentando determinar se, tal como sugerido por Sousa (2013), esta poderia ser mais uma ferramenta no reconhecimento e avaliação de dor em gatos. Devido a limitações que se prendem com os elevados custos das metodologias de quantificação, não sendo possível avaliar mais que uma proteína de fase aguda, optou-se pela medição da concentração da amilóide sérica A.

Esta proteína de fase aguda, à semelhança de outras proteínas de fase aguda *major*, aumenta algumas horas após o estímulo inflamatório, mantendo-se elevada ao longo de todo o processo inflamatório (Kann *et al.*, 2012). Sabe-se também que a ovariectomia é um procedimento cirúrgico que leva ao desenvolvimento de uma reação inflamatória local capaz de desencadear uma reação de fase aguda, como se concluiu num estudo mais recente, conduzido por Dąbrowski & Wawron (2014), em canídeos submetidos a OVH, em que se detetaram aumentos significativos na proteína C reativa, a proteína de fase aguda *major* mais preponderante em canídeos, 24h após a cirurgia.

Assim, tendo-se em consideração o postulado anteriormente e que, num estudo de natureza semelhante conduzido por Kum *et al.* (2013), em canídeos submetidos a OVH, se detetou um aumento significativo da concentração sérica da proteína C reativa 4 horas após a ovariectomia, optou-se no presente estudo pelas 4 horas do pós-operatório como ponto temporal para realizar a análise, procurando-se determinar assim se em T4 já se detetariam aumentos significativos desta proteína.

Relativamente aos resultados obtidos verificou-se que ao contrário do esperado, isto é, um aumento desta proteína de fase aguda, não se encontraram diferenças significativas na variação da concentração da amiloide sérica A do seu valor pré-cirúrgico (T0) para as 4 horas do pós-operatório (T4), nos dois grupos em estudo. Uma possível justificação para não se terem detetado aumentos significativos da amiloide sérica neste estudo prende-se com o ponto temporal em que foi feita a análise. De facto, num estudo conduzido por Kajikawa, Furuta & Onishi (1999), no qual se procurou determinar alterações na concentração de várias proteínas de fase aguda em felinos submetidos a estímulos de natureza inflamatória, verificou-se que as concentrações da amiloide sérica A começavam a aumentar 8 horas após a injeção de um lipopolissacárido e de óleo de terebentina. Apesar de em felinos existirem poucos dados relativamente às proteínas de fase aguda, sabe-se que o pico da concentração das proteínas de fase aguda *major* se dá às 24h (Eckersall & Bell, 2010). Também o estudo de Kajikawa *et al.* (1999) detetou um pico da concentração da amiloide sérica A às 24 horas, para felinos injetados com óleo de terebentina, e às 36 horas, para felinos injetados com um lipopolissacárido, concluindo que de todas as proteínas de fase aguda analisadas (glicoproteína ácida α -1, haptoglobina e proteína C reativa) esta era a que mais rapidamente se elevava em resposta aos estímulos. O mesmo estudo, quando procurou detetar diferenças na concentração das proteínas de fase aguda em felinos submetidos a um procedimento cirúrgico, do seu valor pré-cirúrgico e 1,2,3,4 e 13 dias após a cirurgia, verificou que a concentração da amiloide sérica A aumentava significativamente um dia após a cirurgia, atingindo-se nessa altura o valor máximo da sua concentração. Assim, considerando-se os resultados obtidos por estes estudos, seria interessante fazer-se a medição desta proteína de fase aguda em mais pontos temporais que os considerados neste trabalho, incluindo-se uma medição às 24 horas.

Apesar de neste estudo não existirem diferenças significativas da concentração da amiloide sérica A, detetou-se em 8 dos 17 animais uma diminuição da concentração desta proteína de fase aguda em T4, o que também não era expectável. Uma possível explicação para este achado prende-se com limitações da própria técnica, podendo estar relacionado com a especificidade dos anticorpos utilizados. Kann *et al.* (2012) e Cerón *et al.* (2005) referem este facto, juntamente com a falta de dados e materiais de referência para a padronização internacional dos ensaios, como as principais limitações da determinação das proteínas de fase aguda na prática clínica. Por outro lado, apesar de se terem proporcionado as melhores

condições de bem-estar possíveis, não se pode excluir a possibilidade de que tenha existido algum factor de stress nos animais no período de habituação ao internamento da clínica. O simples facto de se encontrarem em ambiente hospitalar pode ter sido a causa para estes valores mais elevados da amilóide sérica A em T0. Kajikawa *et al.* (1999) obteve no seu estudo concentrações de proteínas de fase aguda superiores em animais internados, face a animais que não necessitaram de hospitalização, atribuindo essas diferenças à ação do stress e possível elevação dos glucocorticóides endógenos nesses animais, uma vez que se encontravam em pequenas jaulas individuais antes de terem sido feitas as colheitas de sangue.

No presente trabalho também não se detetaram diferenças estatisticamente significativas na variação da concentração da amilóide em função do protocolo, à semelhança do estudo de Kum *et al.* (2013) em que se procurou avaliar os efeitos da administração de carprofeno e meloxicam na concentração de 3 proteínas de fase aguda em canídeos submetidos a OVH eletiva, não tendo detetado efeitos significativos do carprofeno e do meloxicam nas concentrações das proteínas de fase aguda.

6. Conclusões

Neste trabalho não foram encontradas diferenças entre a metadona e a buprenorfina no que concerne a sua eficácia analgésica, concluindo-se que ambos os protocolos analgésicos foram eficazes em providenciar uma analgesia adequada após OVH em felinos. Contudo, é possível que se pudessem ter detetado diferenças entre os protocolos utilizados, caso se tivesse recorrido a um procedimento cirúrgico que induzisse um grau de dor superior no pós-operatório.

À semelhança de estudos prévios, o presente trabalho também não encontrou alterações significativas nas variáveis fisiológicas em função dos protocolos analgésicos, sendo os dados recolhidos durante a anestesia e cirurgia consistentes com conclusões retiradas noutros trabalhos, não tendo estes fármacos causado efeitos deléteiros nas funções vitais, demonstrando ser seguros como pré-medicação anestésica, nas doses recomendadas. Relativamente à medição das proteínas de fase aguda também não foram detetadas diferenças significativas na variação da concentração da amilóide sérica, nos dois grupos em estudo, às 4h do pós-operatório, concluindo-se que, nesse ponto temporal, nas condições em que este estudo foi realizado, esta proteína de fase aguda não tem utilidade como auxiliar no reconhecimento e avaliação de dor em felinos. Seria interessante fazer-se a medição de várias proteínas de fase aguda, combinando as de resposta mais rápida com as de resposta moderada e considerando-se mais pontos temporais que os efetuados neste trabalho.

Em termos de perspetivas futuras, a medição dos limiares nocicetivos mecânicos e térmicos parece ser uma ferramenta promissora na avaliação objetiva da dor em felinos. Este

método, enquanto medida de avaliação de dor, tem sido utilizado para avaliar e comparar o início, magnitude e duração do efeito de vários opióides, tendo bons resultados e contribuindo para as pesquisas sobre manejo de dor em felinos (Möllenhoff *et al.*, 2005; Steagall *et al.*, 2006; Bortolami *et al.*, 2013; Steagall *et al.*, 2013)

A experiência da dor e tudo o que com ela se relaciona tem um cariz complexo. Assim, uma abordagem multidirecionada seria o ideal, aliando-se as várias ferramentas de diagnóstico como a avaliação parâmetros objetivos – nomeadamente as variáveis fisiológicas frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial sistólica, dilatação pupilar, e a avaliação de parâmetros laboratoriais como doseamentos dos níveis de cortisol e de proteínas de fase aguda – à avaliação comportamental subjetiva, com recurso à Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em gatos, permitindo um melhor reconhecimento e avaliação da dor nesta espécie, contribuindo-se para o sucesso terapêutico e bem-estar dos doentes.

Bibliografia

- Azevedo, P. (2009). *A problemática da dor no período peri-operatório em canídeos*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
- Bley, C., Neiger-Aeschbacher, G., Busato, A., & Schatzmann, U. (2004). Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(3), 175–82.
- Bortolami, E., Murrell, J. C., & Slingsby, L. S. (2013). Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(2), 181–193.
- Brondani, J.T., Luna, S.P. L., (2012). *Animal Pain*. Acedido a 15 de Maio, 2014, disponível em <http://www.animalpain.com.br/>.
- Brondani, J. T., Luna, S. P. L., Minto, B. W., Beier, S. L., Matsubara, L. M., & Padovani, C. R. (2012). Validade e responsabilidade de uma escala multidimensional para a avaliação de dor pós-operatória em gatos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootecn.*, 64(6) 1529–1538.
- Brondani, J. T., Mama, K. R., Luna, S. P. L., Wright, B. D., Niyom, S., Ambrosio, J., Padovani, C. R. (2013). Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 143.
- Brondani, J. T., Pacca, S., Luna, L., & Padovani, C. R. (2011). Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *AJVR* 72(2), 174-183.
- Budsberg, S. (2009). Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In J. S. Gaynor & W. W. Muir III (Eds.), *Handbook of Pain management* (2ª ed., capítulo 10, pp. 183-210). Missouri, EUA: Mosby Elsevier.
- Cambridge, A. J., Tobias, K. M., Newberry, R. C., & Sarkar, D. K. (2000). Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5), 685–690.
- Cantwell, S. (2014). Mechanisms of Acupuncture Analgesia. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 3, capítulo 16, pp.117-182). Iowa:Wiley-Blackwell.

- Carter, J. E., Campbell, N. B., Posner, L. P., & Swanson, C. (2010). The hemodynamic effects of medetomidine continuous rate infusions in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(3), 197–206.
- Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85–99.
- Coutinho, A. F. (2012). *Subjetividade na avaliação da dor animal*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
- Clarke, K. W., Trim, C. M., Hall, L. H., (2014). Principles of sedation, anticholinergic agents, and principles of premedication. In *Veterinary Anaesthesia* (11^a ed., capítulo 4, pp 79-96). Saunders, Elsevier.
- Clarke-Price, S. (2014). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Corticosteroids. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 2, capítulo 5, pp.69-85). Iowa:Wiley-Blackwell.
- Dąbrowski, R., & Wawron, W. (2014). Acute-Phase Response in Monitoring Postoperative Recovery in Bitches After Ovariohysterectomy. *Annals of Animal Science*, 14(2), 287–295.
- Duke-Novakovski, T. (2014). Opioids. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 2, capítulo 4, pp.41-68). Iowa:Wiley-Blackwell.
- Eckersall, P. D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Veterinary Journal*, 185, 23–27.
- Ferreira, T. H., Rezende, M. L., Mama, K. R., & Aguiar, A. J. A. (2011). Plasma Concentrations and behavioural, antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. *AJVR*, 72(6), 764-770.
- Fox, S.M. (2014). *Pain Management in Small Animal Medicine*. Florida: Taylor & Francis Group.
- Gaynor, J. S, (2009). Other Drugs Used To Treat Pain. In J. S. Gaynor & W. W. Muir III (Eds.), *Handbook of Pain management* (2^a ed., capítulo 14, pp. 260-274). Missouri, EUA: Mosby Elsevier.

- Giordano, T., Steagall, P. V. M., Ferreira, T. H., Minto, B. W., de Sá Lorena, S. E. R., Brondani, J., & Luna, S. P. L. (2010). Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(4), 357–66.
- Gogny, M. (2006). Maneio da dor nos pacientes críticos. *Veterinary Focus*, 16(3), 2–8.
- Gómez-Laguna, J., Salguero, F. J., Pallarés, F. J., Rodríguez-Gómez, I. M., Barranco, I. & Carrasco, L. (2011). Acute Phase Proteins as Biomarkers in Animal Health and Welfare, Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases, Prof. Francisco Veas (Ed.). *Intech*, capítulo 12, doi:10.5772/19166. Acedido em Nov., 12, 2014, disponível em: <http://www.intechopen.com/books/acute-phase-proteins-as-early-non-specific-biomarkers-of-human-and-veterinary-diseases/acute-phase-proteins-as-biomarkers-in-animal-health-and-welfare>.
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2011). Somatic Sensations: Pain, Headache and Thermal Sensations. In *Textbook of Medical Physiology* (12^a ed., pp. 583-593). Filadélfia:Saunders Elsevier.
- Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E., & Robertson, S. A. (2007). AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43, 466–480.
- IASP (2012). *IASP Taxonomy*. Acedido em 5 de Maio, 2014, disponível em: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576>
- Johnson, C. (1999). Patient Monitoring. In C. Seymour & R. Gleed (Eds), *BSAVA Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia* (capítulo 5, pp.43-59). Cheltenham, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Johnson, J. A. (2014). Treatment of Acute Pain in Cats. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 4, capítulo 25, pp.275-288). Iowa:Wiley-Blackwell.
- Kann, R. K. C., Seddon, J. M., Henning, J., & Meers, J. (2012). Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Research in Veterinary Science*, 93(2), 649–654.
- Kajikawa, T., Furuta, A., & Onishi, T. (1999). Changes in concentrations of serum amyloid A protein , protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 68, 91–98.

- Kjelgaard-Hansen, M., Strom, H., Mikkelsen, L. F., Eriksen, T., Jensen, A. L., & Luntang-Jensen, M. (2013). Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. *Veterinary Clinical Pathology*, 42(3), 342–345.
- Kukanich, B., Papich, M. (2009). Opioids Analgesics Drugs. In J. Riviere, & M. Papich (Eds.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (9ª ed., secção 3, capítulo 12, pp. 301-330). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Kum, C., Voyvoda, H., & Sekkin, S. (2013). Effects of carprofen and meloxicam on C-reactive protein, ceruloplasmin, and fibrinogen concentrations in dogs undergoing ovariohysterectomy. *AJVR*, 74(10), 1267–1273.
- Lamont, L. (2009). Alfa-2 Agonists. In J. S. Gaynor & W. W. Muir III (Eds.), *Handbook of Pain management* (2ª ed., capítulo 11, pp. 210-230). Missouri, EUA: Mosby Elsevier.
- Lamont, L., Mathews, K. (2007). Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, Analgesic Adjuvants. In W. Tranquili, J. Thurmon, & K. Grimm (Eds.), *Lumb and Jone's Veterinary anesthesia and analgesia* (4ª ed., capítulo 10, pp. 242-265). Iowa: Wiley-Blackwell
- Lamont, L. A. (2008). Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 38(6), 1173–1186.
- Lemke, K. A. (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *The Canadian Veterinary Journal*, 45(5), 405–413.
- Lemke, K. A., (2014). Local Anesthetics. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Eds.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 2, capítulo 6, pp.85-93). Iowa:Wiley-Blackwell
- Love, L. & Thompson, D. (2014). Nontraditional Analgesic Agents. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 2, capítulo 8, pp.105-115). Iowa:Wiley-Blackwel
- Mair, A., Kloeppel, H., & Ticehurst, K. (2014). A comparison of low dose tiletamine-zolazepam or acepromazine combined with methadone for pre-anaesthetic medication in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(6), 630–635.
- Mama, K. R. (2009). Local Anesthetics. In J. S. Gaynor & W. W. Muir III (Eds.), *Handbook of Pain management* (2ª ed., capítulo 12, pp. 231-247). Missouri, EUA: Mosby Elsevier.

- Mathews, K.A., (2000). Pain Assessment and General Approach to Management. *Veterinary Clinics of North America:Small Animal Practice*, 30(4), 729-755.
- Mich, P. M., & Hellyer P. W., (2009). Objective, Categorical Methods for Assessing Pain and Analgesia. In J. S. Gaynor & W. W. Muir III (Eds.), *Handbook of Pain management* (2a ed., capítulo 6, pp. 78-109). Missouri, EUA: Mosby Elsevier.
- Moens, Y. & Coppens, P. (2007). Patient monitoring and Monitoring equipment. In C. Seymour & T. Duke-Novakovsk (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (2ª ed. capítulo 7, pp. 62-79). Dorset, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Möllenhoff, A., Nolte, I., & Kramer, S. (2005). Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *Journal of Veterinary Medicine*, 52(4).
- Molony, V., & Kent, J. E. (1997). Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of Animal Science*, 75, 266-272.
- Murata, H., Shimada, N., & Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal*, 168(1), 28–40.
- Murrell, J. (2011). Clinical use of methadone in cats and dogs. *Companion Animal*, 16(5), 56–61.
- Niedfeldt, R. L., & Robertson, S. (2006). Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(6), 381–9.
- Paltrinieri, S. (2007). Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: The acute phase proteins. *Veterinary Research Communications*, 31, 125–129.
- Papich, M. G. (2008). An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *The Veterinary Clinics of North America*, 38(6), 1243–66.
- Pascoe, P. J. (2002). Alternative methods for the control of pain. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(2), 222–229.
- Posner, L.P. & Burns, P. (2009). Sedative agents:Tranquilizers, Alpha-2 agonists, and Related agents. In J. Riviere, & M. Papich (Eds.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (9ª ed., secção 3, capítulo 13, pp. 337-369). Iowa: Wiley-Blackwell.

- Posner, L. P., Pavuk, A. A., Rokshar, J. L., Carter, J. E., & Levine, J. F. (2010). Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(1), 35–43.
- Robertson, S. (2008). Managing pain in feline patients. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 38(6), 1267–1290.
- Robertson, S., & Taylor, P. M. (2004). Pain management in cats--past, present and future. Part 2: Treatment of pain--clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(5), 321–333.
- Seddighi, R. (2014). Alfa-2 Adrenoceptor Agonists. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 2, capítulo 5, pp 93-105). Iowa:EUA, Wiley-Blackwell.
- Seksel, K. (2014). The Recognition and Assessment of Pain in Cats. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (secção 4, capítulo 24, pp.269-275). Iowa:Wiley-Blackwell.
- Shaffran, N. (2008). Pain management: the veterinary technician's perspective. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animals Practice*, 38(6), 1415–28.
- Shilo, Y. & Pascoe, P.J.(2014). Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Pain. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (pp 9-29).Iowa:EUA, Wiley-Blackwell.
- Sousa, S.P. T. (2013). *Utilização da Escala Multidimensional Composta para Avaliação De Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gato para comparação de eficácia de três protocolos analgésicos no modelo cirúrgico de ovariectomia eletiva felina*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Lisboa.
- Steagall, P. V. M., Carnicelli, P., Taylor, P. M., Luna, S. P. L., Dixon, M., & Ferreira, T. H. (2006). Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 29, 531–537.
- Steagall, P. V. M., Pelligand, L., Giordano, T., Auberger, C., Sear, J. W., Luna, S. P. L., & Taylor, P. M. (2013). Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(1), 83–95.

- Steagall, P. V. M., Monteiro-Steagall, B. P., & Taylor, P. M. (2014). A review of the studies using buprenorphine in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 762–70.
- Stilwell, G.T. (2009). *Pain evaluation and control after routine interventions in cattle*. Tese de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Takahashi, M., Nakashima, K., Fujino, Y., & Tsujimoto, H. (2013). Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 25(3), 428–432.
- Viñuela-Fernández, I., Jones, E., Welsh, E. M., & Fleetwood-Walker, S. M. (2007). Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal*, 174(2), 227–239.
- Vitor, A. O., Da Ponte, E. L., Soares, P. M., Rodrigues, M. E. D. S., De Sousa Lima, R. C., Carvalho, K. D. M., Vasconcelos, S. M. M. (2008). Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. *Reciis*, 2, 87–96.
- Wagner, A. E. (2009). Opioids. In J. S. Gaynor & W. W. Muir III (Eds.), *Handbook of Pain management* (2a ed., capítulo 9, pp. 163-183). Missouri, EUA: Mosby Elsevier.
- Warne, L. N., Beths, T., Holm, M., & Bauquier, H. (2013). Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. *JAVMA*, 243(6), 844-849.
- Warne, L. N., Beths, T., Holm, M., Carter, J. E., & Bauquier, S. H. (2014). Evaluation of the perioperative analgesic efficacy of buprenorphine compared with butorphanol, in cats. *JAVMA*, 245(2), 195-201.
- Waterman-Pearson, A. E. (1999). Analgesia. In C. Seymour & R. Gleed (Eds), *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia* (capítulo 6, pp. 59-70). Cheltenham, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- White, K. L., (2014). Recognition and Assessment of Acute Pain in the Dog. In C.M. Egger, L. Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (capítulo 20, pp.201-209). Iowa:Wiley-Blackwell.
- World Small Animal Veterinary Association (2014). Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. In *Journal of Small Animal Practice*, 55(6), 10-68.

Anexo I. Tabelas de avaliação da dor

I.1. Escala Descrita Simples

Tabela 8 - Escala Descritiva Simples (Adaptado de Mich & Hellyer, 2009)

Escala Descritiva Simples
0=Ausência de dor
1=Dor ligeira
2=Dor moderada
3=Dor Intensa

I.2. Escala de Dor da Universidade de Melbourne

Tabela 9 - Escala de Dor da Universidade de Melbourne (Adaptado de Mich & Hellyer, 2009)

Categoria	Descrição	Valor
1. Parâmetros Fisiológicos		
a.	Fisiologicamente normal	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento da FC comparativamente à pré-operatória:	
	• 20%	1
	• 50%	2
d. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento da FR comparativamente à pré-operatória:	
	• 20%	1
	• 50%	2
e.	Temperatura retal acima da referência	1
f.	Salivação	2
2. Resposta à palpação		
Escolha apenas uma	Sem alteração comparado com resposta pré-operatória	0
	Defesa/Reação* aquando da palpação	2
	Defesa/Reação* antes da palpação	3
3. Atividade		
Escolha apenas uma	Em repouso: dorme	0
	Em repouso: Semi-consciente	0
	Em repouso: Alerta	1
	Come	0
	Deprimido	2
	Rolling	3
4. Estado mental †		
Escolha apenas uma	Submisso	0
	Amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
5. Postura		
a.	Defende e protege área afetada	2
b. Escolha apenas uma	Decubito lateral	0

	Decúbito Estral	1
	Sentado e estático, Cabeça levantada	1
	Estático, Cabeça pendente	2
	Em movimento	1
	Postura anormal (ex. posição de oração ou cifose)	2
6. Vocalização ‡		
Escolha apenas uma	Não vocaliza	0
	Vocalização quando manipulado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização constante	3
<p>Esta escala de dor inclui seis categorias, cada uma contendo descrições de vários comportamentos, aos quais são atribuídos valores numéricos. O avaliador consulta as descrições em cada categoria e escolhe a que mais se aproxima do comportamento do cão. O valor da descrição selecionada é adicionado à pontuação de dor. As descrições mutuamente exclusivas estão agrupadas com a nota "escolha apenas uma". A mínima pontuação de dor possível é 0 e a máxima pontuação de dor possível é 27.</p> <p>* Inclui virar a cabeça para o lado da zona afetada; morder, lamber ou arranhar a ferida; tentar morder o avaliador; músculos tensos e posição protetora.</p> <p>† Nesta categoria é necessário ter em conta a avaliação pré-cirúrgica, para determinar um comportamento de dominância/agressividade normal para o cão. A pontuação adquirida nesta categoria é a diferença absoluta entre as pontuações pré- e pós-cirúrgica.</p> <p>‡ Não inclui ladrar de alerta.</p>		

I.3 Forma simplificada da Escala de Dor Composta da Universidade de Glasgow

Tabela 10 - Escala de Dor Composta da Universidade de Glasgow (Adaptado de Mich & Hellyer, 2009)

A. Observe o cão no canil. O cão está?	
(i)	
Sossegado	0
A chorar/choramingar	1
Gemer	2
Ganir	3
(ii)	
A ignorar a ferida ou a a área dolorosa	0
A olhar para a ferida ou para a área dolorosa	1
Lamber a ferida ou a área dolorosa	2
Esfregar ou coçar a ferida ou a área dolorosa	3
Morder a ferida ou a área dolorosa	4
B. Coloque uma trela ao cão e conduza-o para fora do canil	
(iii) Quando o cão se levanta/anda ele está:	
Normal	0
A claudicar	1
Lento ou relutante	2
Com andar rígido	3
A recusar-se a mover	4
C. Se tem uma ferida ou área dolorosa (incluindo abdómen) aplique ligeira pressão, 5 cm à volta do local.	
(iv) O animal	
Não faz nada	0
Olha para o local	1
Encolhe-se/retira-se	2

Rosna e protege o local	3
Tenta morder	4
Gane	5
D. Geral	
(v) O animal está:	
Contente	0
Sossegado	1
Indiferente ou não responsivo ao meio envolvente	2
Nervoso, ansioso ou nervoso	3
Deprimido ou não responsivo a estímulos	4
(vi) O animal está:	
Confortável	0
Desconfortável	1
Irrequieto, agitado	2
Cífose, lordose ou tenso	3
Rígido (posição fixa)	4

I.4. Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado

Figura 10 - Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado (adaptado de http://www.csuanimalcancercenter.org/assets/files/csu_acute_pain_scale_feline.pdf)

Colorado State University
Veterinary Medical Center
Feline Acute Pain Scale

Date _____
Time _____

☐ Rescues when awake
☐ Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain
☐ Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		<input type="checkbox"/> Content and quiet when unattended <input type="checkbox"/> Comfortable when resting <input type="checkbox"/> Interested in or curious about surroundings	<input type="checkbox"/> Not bothered by palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		<input type="checkbox"/> Signs are often subtle and not easily detected in the hospital setting; more likely to be detected by the owner(s) at home <input type="checkbox"/> Evident signs at home may be withdrawal from surroundings or change in normal routine <input type="checkbox"/> In the hospital, may be content or slightly unwell <input type="checkbox"/> Less interested in surroundings but will look around to see what is going on	<input type="checkbox"/> May or may not react to palpation of wound or surgery site	Mild
2		<input type="checkbox"/> Decreased responsiveness, seeks solitude <input type="checkbox"/> Quiet, loss of brightness in eyes <input type="checkbox"/> Legs curled up or site tucked up (all four feet under body, shoulders hunched, head held slightly lower than shoulders, tail curled tightly around body) with eyes partially or mostly closed <input type="checkbox"/> Hair coat appears rough or fluffed up <input type="checkbox"/> May intensively groom an area that is painful or itching <input type="checkbox"/> Decreased appetite, not interested in food	<input type="checkbox"/> Responds aggressively or tries to escape if painful area is palpated or approached <input type="checkbox"/> Tolerates attention, may even perk up when petted as long as painful area is avoided	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		<input type="checkbox"/> Constantly yowling, growling, or hissing when unattended <input type="checkbox"/> May bite or chew at wound, but unlikely to move if left alone	<input type="checkbox"/> Growls or hisses at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) <input type="checkbox"/> Reacts aggressively to palpation, adamantly pulls away to avoid any contact	Moderate Reassess analgesic plan
4		<input type="checkbox"/> Prostrate <input type="checkbox"/> Potentially unresponsive to or unaware of surroundings, difficult to distract from pain <input type="checkbox"/> Responsive to care (even mean or wild cats will be more tolerant of contact)	<input type="checkbox"/> May not respond to palpation <input type="checkbox"/> May be rigid to avoid painful movement	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan

☐ Tender to palpation
☒ Warm
☐ Tense

RIGHT

LEFT

Comments _____

© 2006/07 Hellyer, SR Uhrig, NG Robinson

I.5 Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Felino

Figura 11 - Escala Multidimensional Composta UNESP-Botucatu (Adaptado de <http://www.animalpain.com.br/assets/upload/escala-pt-br.pdf>)

Subescala 1: ALTERAÇÃO PSICOMOTORA (0 – 15)		
Postura	<ul style="list-style-type: none"> O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente). 	0
	<ul style="list-style-type: none"> O gato está em uma postura considerada natural para a espécie, porém seus músculos estão tensos (ele se movimenta pouco ou está relutante em se mover). 	1
	<ul style="list-style-type: none"> O gato está sentado ou em decúbito esternal com suas costas arqueadas e cabeça abaixada; ou o gato está em decúbito dorsolateral com seus membros pélvicos estendidos ou contraídos. 	2
	<ul style="list-style-type: none"> O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável. 	3
Conforto	<ul style="list-style-type: none"> O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores). 	0
	<ul style="list-style-type: none"> O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores). 	1
	<ul style="list-style-type: none"> O gato está quieto e "dissociado do ambiente" (mesmo se estimulado ele não interage com o observador e/ou não se interessa pelos arredores). O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola. 	2
	<ul style="list-style-type: none"> O gato está desconfortável, inquieto (altera frequentemente a sua posição corporal) e "dissociado do ambiente" ou pouco receptivo quando estimulado. O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola. 	3
Atividade	<ul style="list-style-type: none"> O gato se movimenta normalmente (se mobiliza prontamente quando a gaiola é aberta; fora da gaiola se movimenta de forma espontânea após estímulo ou manipulação). 	0
	<ul style="list-style-type: none"> O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro). 	1
	<ul style="list-style-type: none"> O gato está mais quieto que o normal (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retomar; fora da gaiola se movimenta um pouco após estímulo ou manipulação). 	2
	<ul style="list-style-type: none"> O gato está relutante em se mover (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola não se movimenta mesmo após estímulo ou manipulação). 	3
Atitude	Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo:	
	A - Satisfeito: O gato está alerta e interessado no ambiente (explora os arredores); amigável e interagindo com o observador (brinca e/ou responde a estímulos). * O gato pode inicialmente interagir com o observador por meio de brincadeiras para se distrair da dor. Observe com atenção para diferenciar distração, de brincadeiras de satisfação.	A
	B - Desinteressado: O gato não está interagindo com o observador (não se interessa por brincadeiras ou brinca um pouco; não responde aos chamados e carinhos do observador). * Nos gatos que não gostam de brincadeiras, avalie a interação com o observador pela resposta do gato aos chamados e carinhos.	B
	C - Indiferente: O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores). * O gato pode inicialmente ficar receoso em explorar os arredores. O observador deve manipular o gato (retirá-lo da gaiola e/ou alterar sua posição corporal) e encorajá-lo a se movimentar.	C
	D - Ansioso: O gato está assustado (tenta se esconder ou escapar) ou nervoso (demonstra impaciência e geme ou rosna ou sibila ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	D
	E - Agressivo: O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	E
	<ul style="list-style-type: none"> Presença do estado mental A. Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E. Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E. Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E. 	0 1 2 3

Miscelânea de comportamentos	Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo:	
	A • O gato está deitado e quieto, porém movimenta a cauda.	A
	B • O gato está contraindo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraindo os músculos abdominais (flanco).	B
	C • O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados).	C
	D • O gato está lambendo e/ou mordendo a ferida cirúrgica.	D
	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes. • Presença de um dos comportamentos acima descritos. • Presença de dois dos comportamentos acima descritos. • Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos. 	0 1 2 3
Subescala 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0 – 6)		
Reação à palpação da ferida cirúrgica	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada).	0
	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	1
	• O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima da ferida cirúrgica, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação da ferida cirúrgica.	3
Reação à palpação do abdome/flanco	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada). O abdome/flanco não está tenso.	0
	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	1
	• O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima do abdome/flanco, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação do abdome/flanco.	3
Subescala 3: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0 – 6)		
Pressão arterial	• 0% a 15% acima do valor pré-operatório.	0
	• 16% a 29% acima do valor pré-operatório.	1
	• 30% a 45% acima do valor pré-operatório.	2
	• > 45% acima do valor pré-operatório.	3
Apetite	• O gato está comendo normalmente.	0
	• O gato está comendo mais que o normal.	1
	• O gato está comendo menos que o normal.	2
	• O gato não está interessado no alimento.	3
Subescala 4: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0 – 3)		
Vocalização	• O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, geme ou sibila.	0
	• O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador).	1
	• O gato rosna ou geme ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador).	2
	• O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador).	3
ESCORE TOTAL (0 – 30)		
Diretrizes para o uso da escala		
<p>Inicialmente observe o comportamento do gato sem abrir a gaiola. Verifique se ele está em descanso (decúbito ou sentado) ou em movimento; interessado ou desinteressado no ambiente; em silêncio ou vocalizando. Examine a presença de comportamentos específicos (item “miscelânea de comportamentos”).</p> <p>Abra a gaiola e observe se o animal prontamente se movimenta para fora ou hesita em sair. Aproxime-se do gato e avalie sua reação: amigável, agressivo, assustado, indiferente ou vocaliza. Toque no gato e interaja com ele, observe se está receptivo (se gosta de ser acariciado e/ou demonstra interesse por brincadeiras). Se o gato hesitar em sair da gaiola, incentive-o a se mover por meio de estímulos (chamando-o pelo nome e acariciando-o) e manipulação (alterando sua posição corporal e/ou retirando-o da gaiola). Observe se fora da gaiola o gato se movimenta espontaneamente, ou de forma reservada ou reluta em se mover. Ofereça alimento palatável e observe sua resposta.*</p> <p>Para finalizar, coloque gentilmente o gato em decúbito lateral ou esternal e registre a pressão arterial. Observe a reação do animal quando o abdome/flanco é inicialmente tocado (apenas deslize os dedos sobre a área) e na sequência gentilmente pressionado (aplique com os dedos uma pressão direta sobre a área). Aguarde alguns minutos, e execute o mesmo procedimento para avaliação da reação do gato à palpação da ferida cirúrgica.</p> <p>* Para a avaliação do apetite no pós-operatório imediato, inicialmente ofereça uma pequena quantidade de alimento palatável (por exemplo, ração úmida enlatada) logo após a recuperação anestésica. Neste momento a maioria dos gatos irá comer normalmente, independente da presença ou ausência de dor. Aguarde um pequeno período, ofereça alimento novamente e observe a reação do animal.</p>		

Anexo II. Categorias de risco anestésico ASA

Tabela 11 - Categorias de risco anestésico segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia (Adaptado de Seymour & Duke-Novakosvki, 2007)

Grau ASA	Descrição	Exemplos
I	Paciente saudável	Paciente saudável para OVH
II	Paciente com doença sistêmica ligeira	Diabetes mellitus controlada
III	Paciente com doença sistêmica grave	Diabetes mellitus descompensada;
IV	Paciente com doença sistêmica grave que representa risco de vida.	Sépsis
V	Paciente moribundo cuja esperança de vida é inferior a 24h sem cirurgia.	Choque, trauma, falência multiorgânica.
E	Emergência	Torção gástrica

Anexo III . Tabelas utilizadas para registo dos dados intra-operatórios

Tabela 12 - Tabela para registo das variáveis fisiológicas

Caso Peso:								
	Tempo	TRC	Mucosas	FR	FC	SpO2	PAS	T
Sedação	0							
	5							
	10							
	15							
	20							
	25							
	30							
Anestesia	0							
	5							
	10							
	15							
	20							
	25							
	30							

Anexo IV. Protocolo resumido do kit ELISA *sandwich* para detecção da Amilóide Sérica A (protocolo completo disponível em <http://www.trideltaltd.com/Serum-Amyloid-A-Assay-Kit.html>)

"PHASE"™ Serum Amyloid A Assay (SAA) – Multispecies Cat. No. TP-802

This assay is designed to detect Serum Amyloid A (SAA) in serum or plasma from a range of species.

Reagents Provided

1. SAA antibody coated wells – 1 x 96 well plate
2. Wash buffer concentrate – 1 x 50ml (20x concentrate)
3. Sample/calibrator diluent – 1 x 30ml (10x concentrate)
4. SAA Calibrator – 1 x freeze dried vial
5. Anti-SAA conjugate – 1 x 6ml (Ready to use)
6. TMB substrate – 1 x 11ml (Ready to use)
7. Stop reagent – b1 x 11ml (Ready to use)

Additional Materials Required

1. Serum/Plasma collection equipment.
2. Microtiter plate reader capable of measurement at 450nm with reference at 630nm if available.
3. Accurate micropipettes and disposable tips to deliver 0-10µl, 20-200µl and 200-1000µl.
4. A repeat or multichannel pipette (50-200µl) for large assays.
5. Deionized or distilled H₂O.
6. Plate washer (Optional).
7. Graph paper: linear (Cartesian).
8. Glass or plastic test tubes.
9. Absorbent paper towels.
10. 96 well dust plate cover.
11. 37°C incubator.
12. Vortex.
13. Centrifuge (Optional)

Reagent Preparation

Dilute 1 volume of sample/calibrator diluent concentrate (10x) with 9 volumes of distilled water. Prepared reagent (1x diluent buffer) is stable for one day at room temperature.

Dilute 1 volume of wash buffer concentrate (20x) with 19 volumes of distilled water. Store both the wash buffer concentrate and working wash buffer (1x) in the refrigerator. Diluted wash solution is stable for up to 2 weeks when stored at 4°C.

Dilution of SAA calibrators

1. To prepare the top calibrator, reconstitute the SAA calibrator provided in the kit by adding 1ml of 1x diluent buffer to the vial. Vortex vigorously to dissolve completely.
2. Label 5 tubes C1-C6. Add 300ul of the top calibrator to the first tube labelled C1. Immediately aliquot (320ul per aliquot) and freeze remaining unused top calibrator material at –20°C.
3. Add 150ul of 1x diluent buffer to the remaining 4 tubes labelled C2-C6 respectively, where tube C5 represents the lowest calibrator with SAA and C6 is the zero calibrator or assay blank. (Diluent buffer only).
4. Add 150ul of the top calibrator (C1) to tube C2. Mix well and serially dilute down to complete the range as directed in Table 1.
5. Discard all diluted calibrators immediately after use and prepare a new range as required from the frozen stock calibrator.

Tube number	Volume of kit calibrator (µl)	Volume of 1x diluent buffer	Serial Dilution
C1	300	-	-
C2	-	150	150 of C1
C3	-	150	150 of C2
C4	-	150	150 of C3
C5	-	150	150 of C4
C6	-	150	-

Procedure

1. Prepare appropriate volumes of assay reagents as described above under 'reagent preparation'.
2. Ensure the serum or plasma samples are homogenous before use. Dilute serum and plasma samples 1:500 (equine samples 1:2000) in 1x diluent buffer. If large amounts of particulate matter are present, this should be removed by centrifugation prior to assay.
3. Prepare the calibration curve as outlined in table above.
4. Determine the number of 8-well strips needed for the assay. Re-bag extra strips, seal bag and store in a refrigerator.
5. Add **50µl** of Anti-SAA/HRP (yellow) conjugate to each well.
6. Add **50µl**, in duplicate, of diluted calibrator, control or sample to each well. Tap sides of the plate gently to mix.
7. Cover the plate with a dust cover. Incubate the plate for **1 hour at 37oC**.
8. After incubation aspirate or decant and wash the plate four times with diluted wash buffer. After the last wash, tap the plate dry on absorbent paper.
9. Add **100µl** of TMB substrate
10. Cover the plate and incubate at **room temperature for 15 minutes**.
11. Add **100µl** of stop solution and tap gently to mix.
12. Read the absorbance of each well at 450nm using 630nm as a reference, if available

Anexo V. Reta de calibração

Gráfico 4 - Reta de calibração da amilóide sérica A

